

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

Toxikologie, Pharmakologie und Metabolismus der Seltenen Erden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rüdiger Mende
aus Coburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

Toxikologie, Pharmakologie und Metabolismus der Seltenen Erden

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rüdiger Mende
aus Coburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.1979

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>I. Allgemeines</u>	4
1. Einleitung	4
2. Vorkommen	7
3. Physikalische und chemische Eigenschaften	9
4. Trennung und Reingewinnung	12
5. Nachweismethoden	12
 <u>II. Problemstellung</u>	 14
 <u>III. Stoffwechsel</u>	 15
1. Vorkommen im Organismus	15
2. Aufnahme und Verteilung im Organismus	15
3. Ablagerungsformen im Organismus	18
4. Ausscheidung	21
5. Diaplazentarer Übergang und Übertragung	
durch Muttermilch	23
6. Beeinflussung des Metabolismus	24
 <u>IV. Pharmakologie</u>	 25
1. Wirkungen auf die Blutgerinnung	25
2. Entzündungshemmende Wirkung	28
3. Analgetische Wirkung	28

	Seite
4. Wirkungen an Skelettmuskulatur und peripheren Nerven	29
5. Wirkungen am Herzmuskel	33
6. Wirkungen an der glatten Muskulatur	34
7. Wirkungen an der Erythrozytenmembran und an Mastzellen	36
8. Wirkungen auf Enzyme	37
9. Wirkungen an Mitochondrien	41
10. Wirkungen auf experimentelle Tumoren	43
 <u>V. Toxikologie</u>	 45
1. Akute Toxizität	45
2. Lebertoxizität	51
3. Beeinflussung der Toxizität	54
4. Wirkungen auf das retikuloendotheliale System	55
5. Arbeitsmedizinische Bedeutung	56
 <u>VI. Radiologie</u>	 59
1. Radiotoxizität	59
2. Radiologische Anwendungen	60
a) Ventrikulographie	60
b) Knochenszintigraphie	60
c) Tumorszintigraphie	61

	Seite
<u>VII. Diskussion</u>	62
<u>VIII. Zusammenfassung</u>	69
<u>IX. Literaturverzeichnis</u>	70

I. A l l g e m e i n e s

1. Einleitung

Nachdem man bereits seit längerer Zeit weiß, daß die "Seltenen Erden" eigentlich gar nicht selten sind, und sogar die selteneren unter ihnen häufiger vorkommen als Quecksilber, Cadmium oder Wismut (vergleiche DOCUMENTA GEIGY 1968), kann man das Beibehalten dieser Bezeichnung nur als ein historisches Überbleibsel erklären.

Obwohl schon 1788 bei Ytterby in Schweden von Arrhenius das Mineral "Ytterbit" und 1803 von Gadolin ein weiteres namens "Cerit" gefunden worden waren (TOPP 1965), dauerte es noch über hundert Jahre, bis man nach und nach die einzelnen Seltenen Erden in diesen und anderen Mineralien entdeckt hatte. Seitdem vergingen weitere Jahrzehnte, bis diese Metalle chemisch rein dargestellt und ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften bestimmt werden konnten (HOLLEMAN-WIBERG 1971).

Allerdings begannen bereits um die Jahrhundertwende einige Physiologen und Pharmakologen, sich für die biologischen Effekte des Lanthans und der Lanthaniden zu interessieren. Man untersuchte die Wirkung auf die Herz- und Skelettmuskulatur (HÖBER und SPAETH 1914).

Etwa seit 1930 galt die Aufmerksamkeit der Pharmakologen vor allem der blutgerinnungshemmenden Wirkung, obwohl schon FROUIN und MERCIER (1913) diese Eigenschaft entdeckt hatten.

Heute sieht man die Bedeutung der Lanthaniden-Forschung für die Medizin im wesentlichen unter folgenden Gesichtspunkten:

- a) Die Toxizität Seltener Erd-Verbindungen im Hinblick auf ihre verbreitete industrielle Anwendung.

Sie werden in der Metallurgie als Legierungsbestandteile, bei der Stahlherstellung als sogenanntes Mischmetall (Legierung von Cer, Lanthan, Neodym und weiteren Lanthaniden) zur Veredelung verwendet. In der keramischen und optischen Industrie braucht man sie als Poliermittel, zur Glasfärbung, für Gasglühstrümpfe und als Stabilisatoren von Kohlebogenlampen. In der Reproduktionsfotographie haben Chemigraphen einen besonders intensiven Kontakt. Als Beispiel neuerer Lanthanid-Technologie diene der Neodym-Laser. Das wichtigste industriell verwendete Lanthanid bleibt Cer (BROWNING 1969).

- b) Die genaue Kenntnis des Lanthaniden-Metabolismus aufgrund ihres Auftretens als radioaktive Spaltprodukte.

Sowohl bei der atmosphärischen Kernspaltung als auch in der Reaktortechnik kann eine Kontamination mit Radionukliden Seltener Erden erfolgen (HALEY 1965).

c) Die Untersuchung der Möglichkeit einer nuklearmedizinischen Anwendung.

Als die Seltenen Erden bezeichnet man die in Tabelle 1 aufgeführten Elemente des Periodensystems.

Tab. 1: Lanthan und die Lanthaniden (Seltene Erden),
Symbole und Ordnungszahlen.

Lanthan	La	57		
Cer	Ce	58	Terbium	Tb 65
Praseodym	Pr	59	Dysprosium	Dy 66
Neodym	Nd	60	Holmium	Ho 67
Promethium	Pm	61	Erbium	Er 68
Samarium	Sm	62	Thulium	Tm 69
Europium	Eu	63	Ytterbium	Yb 70
Gadolinium	Gd	64	Lutetium	Lu 71

2. Vorkommen

Am Aufbau der Erdkrinde beteiligen sich die Seltenen Erden mit immerhin 0,01 bis 0,02%. In der Natur kommen sie mit Ausnahme des radioaktiven Promethium nur mit anderen Elementen und Verbindungen vergesellschaftet vor. Die wichtigsten Mineralien sind der Monazit (Lanthaniden, Th) (PO_4 , SiO_4), der Orthit und die sogenannten Yttererden.

Im Monazit, welcher sich durch seinen hohen Gehalt an radioaktivem Thorium auszeichnet, überwiegen das Lanthan und die leichten Lanthaniden (La 57 bis Eu 63), in den Yttererden die schweren (Gd 64 bis Lu 71). Es fällt auf, daß die Elemente mit den geraden Ordnungszahlen insgesamt häufiger vorkommen.

Unter den Seltenen Erden nimmt das Promethium eine Sonderstellung ein. Erst 1945 wurde es als ein radioaktives Spaltprodukt des Urans identifiziert. Es existiert in der Natur nur in geringsten Spuren.

(HOLLEMAN-WIBERG 1971)

In der folgenden Tabelle 2 sind die physikalischen Eigenschaften der Seltenen Erden zusammengefaßt.

Tab. 2: Physikalische Eigenschaften der Seltenen Erden
(nach DOCUMENTA GEIGY 1968)

Symbol	Ordnungszahl	Atomgewicht	Schmelzpunkt °C, 760 Torr	Siedepunkt °C, 760 Torr	Dichte g/cm ³	relative, auf Tm bezogene Häufigkeit
La	57	138,91	920	3469	5,98-6,186	90
Ce	58	140,12	795	3468	6,66	226
Pr	59	140,907	935	3127	6,78	23
Nd	60	144,24	1024	3027	7,004	117
Pm	61	(145) ¹	1168	2730	7,22	
Sm	62	150,35	1072	1900	7,536	32
Eu	63	151,96	826	1439	5,259	5
Gd	64	157,25	1312	3000	7,895	31
Tb	65	158,924	1356	2800	8,272	5
Dy	66	162,50	1407	2600	8,536	22
Ho	67	164,93	1461	2600	8,803	6
Er	68	167,26	1497	2900	9,051	12
Tm	69	168,934	1545	1727	9,332	1
Yb	70	173,04	824	1427	6,977	13
Lu	71	174,97	1652	3327	9,842	4

1) Atomgewicht des stabilsten Isotops

3. Physikalische und chemische Eigenschaften

Zusammen mit Scandium, Yttrium und Actinium steht das Lanthan in der 3. Nebengruppe des Periodensystems der Elemente. Auch die in der 6. Periode auf das Lanthan folgenden 14 Elemente, die Lanthaniden oder Seltenen Erden (diese schließen La mit ein), gehören als eine der beiden Reihen der inneren Übergangselemente zur Scandiumgruppe.

Lanthan ist ein dehnbares, silbergraues Metall mit einer Dichte zwischen 5,98 bis 6,186. Der Schmelzpunkt liegt bei 920°C , der Siedepunkt bei 3469°C . Chemisch ist es dem Aluminium ähnlich. Die Lanthanverbindungen sind farblos und relativ schwer löslich. Lanthanoxid reagiert mit Wasser sehr lebhaft; dabei entsteht Lanthanhydroxid.

Da sich die Lanthaniden nur im Aufbau der drittäußersten Elektronenschale (4f - Niveau) unterscheiden, ausgenommen Gd und Lu wegen der Stabilität der halb- beziehungsweise vollbesetzten Teilschale, ähneln sich diese Elemente in ihren chemischen Eigenschaften außerordentlich.

Die Lanthaniden sind weiche, silbergraue, sehr reaktionsfähige Metalle, die durch den Luftsauerstoff oxidiert werden und mit Wasser zum Teil heftig unter Wasserstoffentwicklung reagieren.

Ihr chemisches Verhalten erinnert teils an Calcium, teils an Aluminium. Wie bei den Erdalkalimetallen sind ihre Hydroxide, Carbonate, Phosphate und Fluoride schwer löslich. Auch die Stabilität ihrer Chelatkomplexe mit Aminocarboxylsäuren (z.B. EDTA = Äthylendiaminotetraessigsäure) erinnert an Erdalkalimetalle.

Normalerweise besitzen die Seltenen Erden die Oxidationszahl III. Cer und Terbium, im geringen Umfang Praseodym und Dysprosium, bilden auch vierwertige, und Europium und Ytterbium, teilweise Samarium und Thulium, auch zweiwertige Verbindungen. Die dreiwertigen Lanthanidionen mit unbesetzter, halb- oder vollbesetzter vierter Unterschale sind farblos, während die übrigen eine von der Elektronenbesetzung der vierten Unterschale abhängige Färbung zeigen.

Die Valenz- und die Farbeigentümlichkeiten lassen ebenso wie die Tatsache, daß die Atomvolumina bei den Elementen Europium und Ytterbium Maxima bilden, eine Periodizität der physikalischen Eigenschaften erkennen, so daß man von einem "Periodensystem der Lanthaniden" spricht (siehe Tabelle 4, Seite 11). Als wichtigste nichtperiodische Eigenschaft beobachtet man bei den Lanthaniden eine Abnahme der Ionenradien mit steigendem Atomgewicht, die sogenannte "Lanthanidenkontraktion" (siehe die folgende Tabelle 3).

Tab. 3: Ionenradien der Lanthaniden (nach CHRISTEN 1973)

Ce ³⁺	Pr ³⁺	Nd ³⁺	Pm ³⁺	Sm ³⁺	Eu ³⁺	Gd ³⁺
1,034	1,013	0,995	0,981	0,964	0,950	0,938 $\overset{\circ}{\text{A}}$
Tb ³⁺	Dy ³⁺	Ho ³⁺	Er ³⁺	Tm ³⁺	Yb ³⁺	Lu ³⁺
0,923	0,908	0,894	0,881	0,869	0,858	0,848 $\overset{\circ}{\text{A}}$

Tab. 4: "Periodensystem der Lanthaniden" (nach HOLLEMANN-WIBERG 1971)

Valenz		Elektronen in Unterschale		
		4f/5d		4f/5d
3	<u>57 La</u> farblos	0/1	<u>64 Gd</u> farblos	7/1
3,4	<u>58 Ce</u> hellgelb	2/0	<u>65 Tb</u> blaußgelb	9/0
3,(4)	<u>59 Pr</u> gelbgrün	3/0	<u>66 Dy</u> gelbgrün	10/0
3	<u>60 Nd</u> violett	4/0	<u>67 Ho</u> gelb	11/0
3	<u>61 Pm</u> violettrosa	5/0	<u>68 Er</u> rosa	12/0
(2),3	<u>62 Sm</u> gelb	6/0	<u>69 Tm</u> blaußgrün	13/0
2,3	<u>63 Eu</u> blaußrosa	7/0	<u>70 Yb</u> farblos	14/0
3	<u>64 Gd</u> farblos	7/1	<u>71 Lu</u> farblos	14/1

4. Trennung und Reingewinnung

Die Auftrennung des Seltenen Erd-Salzgemisches, das man durch Säureaufschluß der Ausgangsminerale erhält, bereitete bis vor kurzem größere Schwierigkeiten. Heute benutzt man Fraktionierungsverfahren, die auf Unterschieden in der Löslichkeit, der Basizität, der Komplexbildungstendenz und im Ionenaustausch beruhen. Einige der Metalle eignen sich zur Trennung durch Wertigkeitsänderung. Aus den Chloriden gewinnt man die reinen Metalle vor allem durch Elektrolyse (HOLLEMAN-WIBERG 1971).

5. Nachweismethoden

Die qualitativen und quantitativen Nachweismethoden sind verhältnismäßig kompliziert. Da die Seltenen Erden in der Natur nur miteinander vergesellschaftet vorkommen und immer durch andere Stoffe erheblich verunreinigt sind, muß das Analysenmaterial vorher gründlich aufgeschlossen werden.

Zur qualitativen Analyse eignet sich die Emissionsspektalanalyse, die aufgrund der sehr linienreichen Spektren Spektrometer mit hoher Dispersion erfordert. Die Röntgenspektalanalyse erlaubt Messungen bis zum 10^{-8} Grammbereich (JANTSCH 1944).

Der wichtigste Weg der quantitativen Analyse besteht in der Fällung der Seltenen Erden als Oxalate. Diese werden dann zu Oxiden verglüht und gravimetrisch oder maßanalytisch erfaßt (BRAUKL und FAESSLER 1942).

Von einem Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Lanthaniden im Blutplasma von Säugetieren berichteten RYBAC et al. (1970). Es ist brauchbar für alle Seltenen Erden und eignet sich für Messungen auch im Bereich von 10 bis 200 µg.

Ausgehend von 1 ml Plasma, das vorher einem speziellen Aufbereitungsverfahren unterzogen wird, kann der Lanthanidgehalt bei 570 nm spektralphotometrisch mit großer Genauigkeit gemessen werden. Um Meßfehler zu vermeiden, ist vor der Trennung der lanthanidhaltigen Lösung durch Anionenaustausch-Säulenchromatographie eine ausreichende Säurehydrolyse der angefallenen stabilen Lanthanid-Phosphat-Komplexe wichtig. Die Farbreaktion erfolgt mit Arsenazo I 0,15% ("Aldrich").

II. Problemstellung

Diese Arbeit soll einen möglichst umfassenden Überblick geben über den Stoffwechsel und über die physiologischen, pharmakologischen und toxikologischen Wirkungen der Seltenen Erden und ihrer Verbindungen im Organismus.

Die Synopsis des derzeitigen Wissens sollte durch die Auswertung der verfügbaren Literatur vor allem der letzten Jahre bis Anfang 1977 erstellt werden.

III. Stoffwechsel

1. Vorkommen im Organismus

Der physiologische Gehalt des menschlichen oder tierischen Organismus an Lanthaniden ist noch weitgehend unbekannt. Lediglich Untersuchungen von ERÄMETSÄ und SIHVONEN (1971) über den Lanthanidgehalt der menschlichen Milz deuten darauf hin, daß Samarium, Europium, Lanthan und Cer neben Yttrium in diesem Organ im meßbaren Bereich vorkommen. Eine genauere anamnestische Erhebung der möglichen Exposition zu Seltenen Erden fehlte. Außerdem variierten die Mengenanteile in den einzelnen Organen erheblich. Starke Schwankungen der Mengenanteile der Metalle untereinander bestanden ebenfalls, nämlich zwischen 0,1 und 194 ppm der Milzasche, gemessen durch Massenspektrometrie.

2. Aufnahme und Verteilung im Organismus

Die Inkorporation der Oxide, Salze oder eventuell der Radionuklide erfolgt überwiegend inhalatorisch bei der industriellen Verarbeitung oder bei Reaktorunfällen (siehe Einleitung). Eine parenterale oder perorale Aufnahme fand zusätzlich in den meisten der folgenden Tierexperimente statt.

Zur Untersuchung der Resorption, der Verteilung und der Ausscheidung von Seltenen Erdmetallen verwendet man ausschließlich künstliche Radionuklide.

CUDDIHY und BOECKER (1970) verabreichten Hunden peroral La 140 als Lanthanchlorid-Lösung. Man fand, daß nur etwa 0,3% der Dosis aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird.

Die selben Autoren zeigten weiterhin, daß als Aerosol inhaliertes La 140 innerhalb von Minuten resorbiert wird. Dabei stellte man eine große Affinität zum Lungengewebe und zum Gewebe des oberen Respirationstrakts fest. Jedoch konnte unmittelbar nach der Inhalation das La 140 nicht nur in diesen Organen, sondern bereits in der Leber, im Skelett und in der Muskulatur nachgewiesen werden, was eine sehr schnelle Anfangsresorption beweist. 60% des gesamten eingeatmeten Isotops wurde vom Respirationstrakt aufgenommen, davon wurde annähernd die Hälfte in den Lungen und im oberen Respirationstrakt retiniert und gelangte dann mit einer Clearance rate von 6% in den Blutkreislauf. Auf diesem Weg erreichte das Lanthan andere Speicherorgane, oder es wurde ausgeschieden.

Die höchsten Gewebskonzentrationen bestanden im Respirationstrakt. Es folgen die Bronchiallymphknoten, Leber, Niere, Skelett und Milz.

Intravenös injiziertes Eu 152-154, von BERKE (1968) als Europiumchlorid in Rattenversuchen eingesetzt, verschwand schnell aus dem Blut der Tiere. Nach einer Stunde waren nur noch 2,2% der Gesamtdosis, nach drei Tagen nichts mehr nachweisbar. Vom Blut aus wurde das Europium bald in das Skelett und in die Organe mit viel retikuloendothelialeem Gewebe eingelagert. Größere Mengen des in den ersten Tagen nach der Injektion in Leber und Niere gespeicherten Nuklids wurden bald wieder stark reduziert und erschienen ebenfalls im Skelett. Dieses enthielt nach einem Monat ungefähr 35% der Ausgangsdosis.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse unterschied BERKE drei Affinitätsklassen:

1. Klasse: Knochen = 1
2. Klasse: Milz und Niere = $1/30$ der Knochenaffinität
3. Klasse: Leber und Lunge = $1/100$ bis $1/300$ der Knochenaffinität

Nach HALEYS Zusammenstellung (1965) sollen die Verteilungsverhältnisse zwischen Leber und Skelett bei den leichten Lanthaniden mehr zugunsten der Leber und bei den schweren mehr in Richtung Skelett verschoben sein.

Die biologischen Halbwertszeiten des im Knochengewebe eingelagerten Europiums wurden von BERKE (1968) für eine schnell ausgetauschte "labile" Komponente (16% der maximalen Aktivität) mit etwa 52 Tagen und für einen langsam mobilisierten Teil mit etwa 2,7 Jahren ermittelt.

Über die Resorption und Verteilung von intramuskulär applizierten Lanthaniden gibt es eine Untersuchung von HERMAN und CLARK (1973). Das Ratten als Promethiumchlorid injizierte Pm 147 verblieb zum größeren Teil im betroffenen Muskel und diente dort als Reservoir für die langsame, sich über Stunden erstreckende Abgabe ins Blut. Obwohl geringere Gewebskonzentrationen erreicht wurden als bei den anderen parenteralen Applikationsformen, bestanden auch hier die bereits bekannten Organaffinitäten der Lanthanidchloride zu Leber, Niere und Knochen.

3. Ablagerungsformen im Organismus

Über die Stoffwechselwege Seltener Erden auf molekularer Ebene weiß man bisher verhältnismäßig wenig. LAFUMA (1968) berichtete, daß intravenös verabreichte Radiolanthanidsalze nach ihrer Hydrolyse als Chelatkomplexe mit Proteinanionen oder aber in kolloidaler Form vorliegen. Die im Knochengewebe

und in weiteren RES (retikuloendotheliales System) - reichen Geweben abgelagerten Radiokolloide wurden langsam ionisiert und gelangten in dieser Form ins Blut zurück, wo sie ebenfalls chelatisiert wurden. Die proteingebundenen Anteile wurden schließlich durch die Galle ausgeschieden.

MASSE et al. (1972) untersuchten unter der Fragestellung der Strahlenbelastung autoradiographisch die Stoffwechselwege eines inhalierten Ceriumchlorid-Aerosols (Ce 144) bei Ratten. Nachdem es im größeren Umfang zuerst in der Lunge gespeichert worden war, wie es auch vom Lanthan bekannt ist (CUDDIHY und BOECKER 1970), lagerte sich das Cer jedoch bereits innerhalb der ersten fünf Tage rasch in andere Speichergewebe um. Das von der Lunge retinierte Isotop befand sich einerseits in einer proteinkomplexgebundenen und zu einem geringeren Teil in ungelöster Form in den Alveolarmakrophagen.

Organ- und artspezifische Unterschiede bei der Aufnahme von Lanthanionen (La 140) in die glatte Muskulatur des Rattenmyometriums und Meerschweinchenileums fanden GOODMAN und WEISS (1971 a). Das Eindringen von Lanthanionen in die glatte Muskulatur des Rattenmyometriums hängt andererseits ab von der extrazellulären Ionenkonzentration und wird zudem durch die Anwesenheit von Calcium- und möglicherweise auch anderen Ionen beeinflusst (HODGSON et al. 1972).

Außerdem stellte man fest, daß die intrazellulären Lanthanionen offensichtlich größtenteils in der Mitochondrienfraktion fixiert sind. Unklar blieb den Autoren der Mechanismus der Membranpermeation.

MARTINEZ-PALOMO et al. (1973) perfundierten das Myokard verschiedener Säugetiere (Hund, Kaninchen, Katze) mit Lanthanionen. Elektronenoptisch entdeckte man eine spezifische Verteilung der Lanthanpräzipitate. Die Hauptablagerungen befanden sich in Ultrastrukturen des Sarkolems, während an den Plasmamembranen von Fibroblasten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und myelinfreien Nervenfasern keine Präzipitate nachweisbar waren.

Schon MAGNUSSON (1963) wies Radiolanthanide in subzellulären Fraktionen der Leberzellen von Ratten nach, und zwar vor allem in der mitochondrialen und in der mikrosomalen Fraktion. ANGHILERI (1973) verabreichte Mäusen intraperitoneal Lanthanchlorid ($\text{La } 140$) und ermittelte nach 24 Stunden in verschiedenen Zellfraktionen der Leber und Niere folgende prozentuale Verteilung: Etwa 50% der Dosis befanden sich in der Mitochondrienfraktion, 7 bis 8% in der Mikrosomenfraktion, 24 bis 41% in der Kernfraktion und der Rest in der Zellflüssigkeit. Der Lanthanionen-Transport ins Zellinnere erfolgt nach Vermutung des Autors durch einen Carrier, im geringen Umfang durch

einfache Diffusion. Hinsichtlich der Anreicherung der Lanthanionen in der Zellkernfraktion unterstützt ANGHILERI die Annahme von LAZLO et al. (1952), daß Komplexe mit Nukleoproteinen und Nukleinsäuren entstehen.

An der Zelloberfläche abgelagerte Lanthanionen, als "Färbemittel" in der Elektronenmikroskopie verwendet, werden nach SHEA (1971) vermutlich an Mukopolysaccharide oder Mukopolysaccharidprotein-Komplexe gebunden.

4. Ausscheidung

Die Ausscheidung der inkorporierten Seltenen Erden erfolgt überwiegend durch den Gastrointestinaltrakt. In den Rattenversuchen von MAGNUSSON (1963) wurden sie teils biliär, teils direkt von der Dünndarmschleimhaut sezerniert.

Von Hunden peroral aufgenommenes Lanthanchlorid (La 140) wurde rasch und nahezu vollständig (99,7%) mit den Faeces wieder ausgeschieden (CUDDIHY und BOECKER 1970). Die renale Ausscheidung einer Kälbern verfütterten Dosis Ce 144 bestimmten MILLER und BYRNE (1969) mit 0,01%.

In den oben genannten Versuchen von CUDDIHY und BOECKER (1970) war die Clearance rate des intravenös gegebenen Lanthans insgesamt nur gering. In Faeces und Urin erschienen weniger als 2% der Gesamtdosis. Die Ausscheidungs menge des inhalierten La 140 war wesentlich größer. 47% der Dosis wurden bereits innerhalb weniger Tage durch die Faeces wieder ausgeschieden.

Andere Ausscheidungsmechanismen stellte BERKE (1968) nach intravenöser Gabe von Europiumchlorid (Eu 152-154) bei Ratten fest. Die renale Ausscheidung übertraf in den ersten zwei Tagen des intestinalen Weg. Danach gewann die Exkretion durch den Darm quantitativ an Bedeutung und erreichte nach dem achten Tag ein Maximum. Nach einem Zeitraum von vier Monaten waren 29% der Dosis mit den Faeces und 17,5% mit dem Urin ausgeschieden worden, insgesamt also 46,5%.

Die Ausscheidung von intramuskulär injiziertem Promethiumchlorid (Pm 147) verlief ähnlich. Mit 2,3% der Dosis erreichte in den Rattenversuchen von HERMAN und CLARK (1972) die renale Exkretion innerhalb der ersten 24 Stunden einen Höhepunkt und blieb danach wesentlich geringer. Die fäkale Exkretion betrug insgesamt ein Vielfaches der Urinrate und erreichte am neunten Tag den Höhepunkt. Nach 30 Tagen wurde die Ausscheidung minimal.

Die Möglichkeit, daß Lanthaniden einen enterohepatischen Kreislauf durchmachen, ergibt sich aus den Untersuchungen von SCHATZKI (1971). Er demonstrierte an Ratten, daß intra-biliär eingebrachtes Lanthannitrat (La 140) im Blut nachzuweisen ist.

In diesem Zusammenhang stehen auch die Ergebnisse von MACHEN et al. (1972), welche die Fähigkeit von Lanthanionen nachwiesen, in vitro epitheliale Strukturen von Dünndarm und Gallenblase des Kaninchen in Richtung Mukosa-Serosa zu durchwandern.

5. Diaplazentarer Übergang und Übertragung durch Muttermilch

Die Frage des diaplazentaren Übergangs einiger Radionuklide, darunter von intravenös verabreichtem Ceriumchlorid (Ce 144), auf die Nachkommen von Ratten untersuchten BALTRUKIEWICZ et al. (1973). Zwei Tage nach der Geburt betrug die Gesamtaktivität im Körper eines Neugeborenen unter 0,01% der Dosis, welche drei bis vier Tage vor der Geburt dem Muttertier gegeben worden war.

Auch die Ausscheidung durch die Milchdrüsen und die Inkorporation durch die Jungen blieb mit 0,1% der Dosis insgesamt gering.

6. Beeinflussung des Metabolismus

Da aus der Chemie der Seltenen Erden bekannt ist, daß sie leicht Chelatkomplex-Bindungen eingehen (vergleiche Seite 10), untersuchte man, ob Aminocarboxylsäuren den Metabolismus beeinflussen. Äthylendiaminotetraessigsäure (EDTA) konnte in den Versuchen von MILLER und BYRNE (1969) bei Kälbern weder die fäkale Exkretion noch die Gewebsverteilung von Ce 144 signifikant ändern, während die renale Ausscheidung EDTA-dosisabhängig stark vermehrt wurde.

TAKATA (1972) gelangte mit Diäthylendiaminopentaessigsäure (DTPA) zu ähnlichen Ergebnissen. Nachdem Ratten intravenös Ceriumchlorid (Ce 144) erhalten hatten, wurden ihnen intra-peritoneal ein Calciumsalz des DTPA gespritzt. Hier stieg nicht nur die renale, sondern auch die fäkale Exkretion des Lanthanids um ein Vielfaches an. Die Ablagerung in Knochen, Leber und Niere, nicht aber in der Milz, war ebenfalls signifikant reduziert.

IV. P h a r m a k o l o g i e

1. Wirkungen auf die Blutgerinnung

Die gerinnungshemmende Wirkung Seltener Erdsalze war schon seit langem bekannt (FROUIN und MERCIER 1913) und fand großes Interesse. Später untersuchte man den Wirkungsmechanismus und die Möglichkeiten klinischer Anwendung eingehender (VINCKE und OELCKERS 1937). Vor allem mit dem Neodymacetat (DYCKERHOFF und GOOSSENS 1939) und mit dem weiterentwickelten Neodymsulfoisonicotinat (VINCKE 1947) sammelte man Erfahrungen.

Eine Zusammenfassung und einen Vergleich des antikoagulierenden Effekts von zwölf Seltenen Erd-Acetat, welche Kaninchen intravenös verabreicht wurden, findet man bei THIES et al. (1962). Die Thromboplastinzeit verlängerte sich bereits nach 15 Minuten erheblich, und es zeigte sich eine je nach Lanthanid unterschiedlich lange Wirkung. Nach der Gabe von Thuliumacetat trat die quantitativ stärkste und zeitlich längste, nach Lutetiumacetat die geringste und kürzeste Wirkung ein. Auch die Thromboelastogramme zeigten rasch starke Veränderungen mit individuellen Schwankungen. Die Plasmathrombinzeit hingegen wurde nur vereinzelt geringfügig verlängert.

Bei Versuchen mit Propriونات Seltener Erden fanden LAKIN et al. (1970) sehr ähnliche Effekte. Die gerinnungshemmende Wirkung setzte bei den untersuchten Kaninchen und Ratten sogar unmittelbar nach der intravenösen Zufuhr ein. Nach einer Stunde zeigte sich ein Wirkungsgipfel, während die Wirksamkeit 24 Stunden anhielt.

In Tabelle 5 werden die Ergebnisse beider Autoren hinsichtlich der Wirksamkeit verglichen.

Tab. 5: Antikoagulative Aktivität Seltener Erdsalze, geordnet nach abnehmender Wirksamkeit.

Acetat (nach THIES et al. 1962) Propriinat (nach LAKIN et al. 1970)

Thulium	Dysprosium
Erbium	Terbium
Dysprosium	Yttrium
Yttrium	Holmium
Cer	Lanthan
Gadolinium	Erbium
Neodym	Neodym
Ytterbium	Gadolinium
Praseodym	Ytterbium
Samarium	Cer
Lanthan	Praseodym
Lutetium	Lutetium
	Samarium

Über den Mechanismus des antikoagulierenden Effekts gab es viele Vermutungen. Nach DYCKERHOFF und GOOSSENS (1939) sollten die Lanthanidsalze eine heparinähnliche Wirkung besitzen, während VINCKE (1941) nur an einen Prothrombin-Antagonismus glaubte. DYCKERHOFF und GRÜNEWALD (1943) vermuteten eine spezielle Thrombokinasehemmung. SOULIER und WEILLAND (1956) sprachen von einer Hemmung des Faktors VII (Proconvertin).

Nachdem VINCKE (1960) größere Erfahrungen mit dem Neodymisnicotinat ("Thrombodem") gewonnen hatte, postulierte er die Bildung von Neodym-Proteinkomplexen mit den Faktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin) und der Blutthrombokinasen. Diese Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren sei durch den Zusatz von Citrat- oder Oxalationen voll reversibel.

Schließlich meinten COLMAN und ALEXANDER (1964) und ALEXANDER und COLMAN (1964) nach Anwendung von Neodymnitrat, Ceriumchlorid, Lanthanchlorid und gleichermaßen wirkender Actinidensalze, daß von den plasmatischen Gerinnungsfaktoren nur der Faktor V (Proaccelerin) inaktiviert werde. Die Autoren vermuteten zusätzlich die Existenz eines noch unbekannten Serumfaktors, der ebenfalls blockiert werde und so die Thromboplastinsynthese verhindere.

2. Entzündungshemmende Wirkung

JANCSO-GABOR und SZOLCSANYI (1970) beschrieben eine entzündungshemmende Wirkung bei der Anwendung gerinnungshemmende Seltener Erden (5%ige Lösung eines Neodymkomplexes mit Pyrokatecholnatriumdisulfonat zur intravenösen Anwendung; 3%ige Salbe mit Samariumsulfosalizylat). Die Versuchsergebnisse unterstützten die Hypothese der Autoren, daß zumindest bei den hier an Ratten und Kaninchen durch elektrische Reizung und durch Anwendung von Bradykinin hervorgerufenen Entzündungsformen bestimmte Gerinnungsfaktoren eine Rolle spielen.

Schon FLACH (1963) konnte histologisch eine antientzündliche Wirkung Seltener Erden, die antikoagulatorisch verwendet wurden, auf Phlebitiden und Thrombophlebitiden beim Kaninchen nachweisen.

3. Analgetische Wirkung

Jüngst berichteten HARRIS et al. (1975) über analgetische Wirkungen von Lanthanchlorid, welches mit der Dosis von 83 µg in die periaquaeductale graue Substanz von Rattengehirnen injiziert wurde. Im sogenannten Heiße-Platte-Test bewirkte

diese Dosis eine über 90%ige Analgesie, die jedoch etwas später einsetzte (nach 30 bis 60 Minuten) und kürzer andauerte (bis 120 Minuten) als bei der gleichartig durchgeführten Analgesie mit 6 μg Morphinsulfat.

Nach der Gewöhnung an Morphin verminderte sich der analgetische Effekt von Lanthanchlorid in ähnlichem Umfang wie die Morphintoleranz erhöht wurde. Diese "Kreuztoleranz" zwischen Lanthanionen und Morphin wurde dadurch erklärt, daß der Calciumionenstoffwechsel neurochemischer Funktionen auf bisher noch ungeklärte Weise beeinflusst wird. Von den gleichen Autoren wird außerdem angegeben, daß Calciumionen gleichermaßen wie Naloxon die analgetische Wirkung von intraventrikulär verabreichtem Lanthanchlorid aufheben.

4. Wirkungen an Skelettmuskulatur und peripheren Nerven

DEBASSIO et al. (1971) untersuchten eingehend die Wirkungen von Lanthanionen auf Ischiadicus-Sartorius-Präparate des Frosches. Man fand:

Mit zunehmender Lanthanidkonzentration nahm die Zuckungsgröße des indirekt gereizten Muskels ab. Eine meßbare Verringerung trat schon bei einer Konzentration von 0,01 mMol/l auf,

eine vollständige Lähmung bei 0,5 mMol/l nach 50 Minuten, bei 1 mMol/l nach 15 Minuten.

Direkt gereizte Muskeln wurden nur vergleichsweise gering durch Lanthanionen beeinflusst, wobei das Aktionspotential des zugehörigen Nerven keine Änderung aufwies.

Die Erhöhung der extrazellulären Calciumionen-Konzentration schwächte die hemmende Wirkung ab.

Der Hemmechanismus verlief offenbar bei Lanthanionen anders als bei Magnesiumionen, da durch Guanidin und Tetraäthylammoniumchlorid die Magnesiumblockade verringert werden konnte, nicht aber die Lanthanhemmung.

Durch Lanthanionen wurden die Amplituden der Endplattenpotentiale verkleinert und ihre Dauer verlängert.

Die Frequenz und die Amplituden der Miniatur-Endplattenpotentiale nahm hingegen signifikant zu.

Die Autoren diskutierten folgende möglichen Erklärungen:

Entweder besetzten Lanthanionen die Calciumionen-Rezeptoren der Transmittervesikel, aus welchen unter dem Einfluß von Calciumionen Acetylcholin freigesetzt wird, oder es erfolgt eine chemische Alteration anderer Ionenrezeptoren, wodurch der Calciumionen-Carrier der Membran blockiert wird.

BOWEN (1972) bestätigte durch eigene Versuche im wesentlichen die Befunde von DEBASSIO et al. (1971).

Außerdem erweiterte er die Untersuchungen auf andere Seltene Erd-Ionen, wobei die Wirkungen lediglich konzentrationsabhängig waren, jedoch nicht abhängig von der Ordnungszahl, wie in Tabelle 6 gezeigt wird.

Tab. 6: Vergleich der erforderlichen Konzentrationen von Seltenen Erd- und Yttriumionen, um die Kontraktionsgröße des Frosch-Sartorius auf 50% einer Kontrollgruppe zu reduzieren (nach BOWEN 1972).

Salz	Atomgewicht	Konzentration indirekter	in mMol/l bei direkter Reizung
LaCl ₃ .7 H ₂ O	57	0,75	0,67
PrCl ₃ .7 H ₂ O	59	1,10	-
NdCl ₃ .6 H ₂ O	60	0,70	0,68
SmCl ₃ .6 H ₂ O	62	0,81	-
GdCl ₃ .6 H ₂ O	64	0,76	-
DyCl ₃ .6 H ₂ O	66	0,93	-
ErCl ₃ .6 H ₂ O	68	1,09	-
TmCl ₃ .7 H ₂ O	69	0,52	-
YbCl ₃ .6 H ₂ O	70	0,85	-
YCl ₃ .6 H ₂ O	39	0,58	0,72

Auch an der Axonmembran von Nervenfasern des Hummers fanden TAKATA et al. (1966) eine Lanthanionen-abhängige Verlängerung der Aktionspotentialdauer und eine Erhöhung der Erregbarkeitsschwelle. Davon ausgehend, daß sich die Ionenradien von Calcium und Lanthan fast gleichen, vermutete man als Erklärung eine stärkere Hemmung der Na^+ - und K^+ -Leitfähigkeit erregter Axonmembranen durch die Lanthan- als durch die Calciumionen.

Nach BOWEN (1972) sind die Lanthanionen ein sehr wirksamer Stabilisator erregbarer Membranen, ein "Supercalciumion", jedoch auch ein "Supermagnesiumion".

Wenn auch durch die Erregung hervorgerufene Azetylcholin-Freisetzung in der motorischen Endplatte durch Lanthanionen abnimmt, so scheint die spontane Freisetzung dieser Transmittersubstanz zuzunehmen, weil die Frequenz der Miniatur-Endplattenpotentiale ansteigt. Nach DEBASSIO et al. (1971) erreichte die Frequenzzunahme ein Maximum und fiel dann wieder ab, möglicherweise ein Zeichen der Erschöpfung des aktivierenden Systems. HEUSER und MILEDI (1970) beobachteten dabei Veränderungen an der Synapse, vor allem eine Verringerung der Vesikelzahl, was einer Minderung an Transmittersubstanz gleichkommt.

5. Wirkungen am Herzmuskel

SANBORN und LANGER (1970) wiesen die Fähigkeit von Lanthanionen nach, den Erregungs-Kontraktionsmechanismus am Kaninchenherzen zu entkoppeln. Den gleichen Effekt demonstrierten LANGER und FRANK (1972) am isolierten Rattenherzen.

Zehn Minuten nach Zugabe von 0,5 mMol Lanthanchlorid zur Perfusionsflüssigkeit traten keine Kontraktionen mehr auf. Es konnten jedoch weiterhin Aktionspotentiale abgeleitet werden. Während die Plateaukomponente der Aktionspotentiale verschwand, zeigten Amplitude und Dauer keine Veränderungen. Die Ionenleitfähigkeit der Ventrikelmuskulatur wurde also nur ganz spezifisch alteriert.

Zwar wies KRASNOW (1972) keine Lanthanionen in der mikrosomalen Fraktion des Herzmuskels nach, er schloß es aber trotzdem nicht aus. Deshalb untersuchte er die Wirkungen von Lanthan- und Gadoliniumionen auf das isolierte sarkoplasmische Retikulum des Hundeherzen. Er fand, daß Gadolinium- und mehr noch Lanthanionen die ATP-abhängige Calciumionen-Bindung an das sarkoplasmische Retikulum hemmen. Diese Hemmung erschien nicht kompetitiv, wie man es für ähnliche Effekte an erregbaren Membranen annimmt. Sie erfolgte durch eine Herab-

setzung der Aufnahmegeschwindigkeit von Calciumionen, andererseits durch eine Kapazitätsverminderung für Calciumionen.

6. Wirkungen an der glatten Muskulatur

WEISS und GOODMAN (1969) berichteten, daß 1,8 mMol/l Lanthan-chlorid sowohl die Ruhetonusschwankungen als auch durch Azetylcholin oder Kaliumionen (80 mMol/l) induzierte Kontraktionen glatter Muskulatur hemmen. Es handelte sich um isolierte Ileummuskulatur des Meerschweinchens. Ebenso verringerten die Lanthanionen den Calciumionengehalt des Muskelgewebes. Sie ersetzten nach Ansicht der Autoren das an der Membranoberfläche gebundene Ca^{2+} , schränkten die Beweglichkeit der Calciumionen an anderen Membranrezeptoren ein und verhinderten die Calciumaufnahme zellulärer Strukturen.

GOODMAN und WEISS (1971a, 1971b) erweiterten die Versuche auf verschiedene Arten glatter Muskulatur: Gefäßwand, Rattenmyometrium und Meerschweinchenileum. Dadurch und durch die Differenzierung Kaliumionen-induzierter und Azetylcholin-induzierter Muskelkontraktionen ließen sich folgende Besonderheiten erkennen:

Lanthanionen schwächten annähernd gleichstark die auf beide Arten induzierten Kontraktionen der Ileummuskularis ab, während beim Myometrium die K^+ -Kontraktionen weitaus stärker gehemmt wurden.

Eine 50%ige Hemmung der Muskularis-Kontraktion trat bereits bei einer Konzentration von $0,9 \mu\text{Mol/l La}^{3+}$ auf.

Die Erholungsphase der blockierten Azetylcholin-Kontraktion verlief schneller.

Eine zunehmende extrazelluläre Ca^{2+} -Anreicherung vermochte die Hemmung der Azetylcholin-Kontraktion leichter abzu-schwächen.

Ein durch Ca^{2+} -Zusatz bewirkter Tonusanstieg wurde durch La^{3+} gehemmt.

Lanthanionen beschleunigten den Ca 45-Efflux aus Uterus-muskulatur weniger als Calciumionen; möglicherweise, weil nicht alle Ca^{2+} -Rezeptoren durch La^{3+} besetzt werden können. Insgesamt darf nach der Interpretation der Autoren die Existenz für die verschiedenen Muskelarten unterschiedlicher Ca^{2+} -Rezeptoren angenommen werden, die wiederum in verschiedener Weise durch Lanthanionen beeinflusst werden.

Azetylcholin-induzierte Kontraktionen isolierter menschlicher Magenmuskularis konnten in Versuchen von HAVA und HURWITZ (1973) ebenfalls teilweise blockiert werden, indem Lanthan-chlorid der Nährlösung zugefügt wurde.

An den Arteriolen und an den iuxtaglomerulären Zellen der Rattenniere beobachteten LOGAN et al. (1977) einen scheinbaren Widerspruch in der Wirkung von Lanthanionen. Die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration führte zur Kontraktion der Gefäßmuskulatur und zur Hemmung der Reninsekretion der von glatter Muskulatur abstammenden iuxtaglomerulären Zellen. Die Zufuhr von 10 bis 50 $\mu\text{Mol/l}$ La^{3+} blockierte zwar wie erwartet die physiologische Arteriolenkonstriktion, führte aber ebenfalls zur Hemmung der Reninsekretion. Elektronenmikroskopisch fand sich eine diffuse Lanthanverteilung, was zur Beeinträchtigung des Calciumionenaustausches führte. Eine Hemmung der Reninsekretion fand statt, wenn Lanthanionen in Nähe des iuxtaglomerulären Apparates zu finden waren. EDTA konnte diese Ionen entfernen und die hemmende Wirkung aufheben.

7. Wirkungen an der Erythrozytenmembran und an Mastzellen

Die ATP-abhängige Ca^{2+} -Transport durch die Membran menschlicher Erythrozyten wird durch die Lanthanidionen Ho^{3+} und Pr^{3+} gehemmt, wie SCHATZMANN und TSCHABOLD (1971) berichteten. Bei einer Konzentration von 0,1 mMol/l erfolgte eine 50%ige Hemmung. Als Ursache nahmen sie die Blockierung von Membran-ATPasen an.

LARSEN und VINCENZI (1977) wiesen kürzlich nach, daß die membranständige $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ und der Calziumefflux aus Erythrozyten durch 0,05 bis 0,5 mMol/l La^{3+} blockiert werden.

Die Arbeiten von GEYER und LINSS (1976), die sich mit der Lokalisation von Ca^{2+} -Rezeptoren der Erythrozytenmembran befaßten, erbrachten elektronenoptisch die Erkenntnis, daß hochaffinen Ca^{2+} -Rezeptoren an der Membraninnenseite Bindungsstellen niedriger Affinität an der Außenseite entgegenstehen, die aber hochaffin für Lanthanionen sind.

Die von FOREMAN und MONGAR (1972) beobachtete La^{3+} -induzierte Hemmung der Ca^{2+} -abhängigen Histaminfreisetzung aus menschlichen Mastzellen nach Antigenkontakt wurde zwar in ihrem Mechanismus nicht geklärt, ähnelt aber sehr dem Ca^{2+} -Antagonismus an der Erythrozytenmembran und an erregbaren Membranen.

8. Wirkungen auf Enzyme

Daß durch Calciumionen aktivierte Enzyme durch Lanthanidionen beeinflusst werden können, ist nach den Kenntnissen des Ca^{2+} -Antagonismus an Membranen wahrscheinlich und wurde bereits für einzelne Enzyme nachgewiesen.

KRASNOW (1972) zeigte, daß die Hemmung einer Ca^{2+} -aktivierten Mg-ATPase durch La^{3+} und Ho^{3+} parallel zur Hemmung der Ca^{2+} -Aufnahme ins sarkoplasmische Retikulum verläuft (siehe oben).

In den bereits erwähnten Versuchen von SCHATZMANN und TSCHABOLD (1971) hemmte Ho^{3+} die Mg^{2+} - Ca^{2+} -aktivierte und die Mg^{2+} - K^{+} - Ca^{2+} -aktivierte ATPase .

Nach HOWELLS und COULT (1971) wird die Azetylcholinesterase durch 5 mMol/l aller Seltenen Erd-Ionen reversibel kompetitiv gehemmt.

Da das Neodymsulfoisonicotinat früher in der Medizin als Anti-koagulantium verwendet wurde, prüfte VINCKE (1961), ob die therapeutische Dosis von 225 mg der intravenös verabreichten Substanz die Aktivität einiger Serumenzyme beeinflusst. Für die Alpha-Amylase, die Laktatdehydrogenase, die alkalische und die saure Phosphatase konnten jedoch keine Aktivitätsänderungen nachgewiesen werden.

Andererseits vermögen Lanthanidionen Enzyme auch zu aktivieren. Die Ca^{2+} -aktivierte Alpha-Amylase von *Bacillus subtilis* konnte nach dem Entfernen der Calciumionen in den Versuchen von SMOLKA et al. (1971) durch Lanthanidionen reaktiviert werden (Lu^{3+} , Yb^{3+} , Er^{3+} , Dy^{3+} , Tb^{3+} , Sm^{3+} , Nd^{3+} , Pr^{3+} , La^{3+}).

Nach DARNALL und BIRNBAUM (1973) hängt das Ausmaß der Aktivierung im wesentlichen vom Ionenradius ab, wobei sich die kleineren Ionen als wirksamer erweisen (vergleiche Tabelle 3).

Die Austauschbarkeit des aktivierenden Calciumions konnte auch durch Nd^{3+} für Trypsinogen (DARNALL und BIRNBAUM 1970), für Staphylococcus-Nuclease (WILLIAMS 1971) und durch Gd^{3+} , Ho^{3+} , Eu^{3+} (MORALLEE et al. 1970) nachgewiesen werden.

Davon ausgehend, daß intrazelluläre Calciumionen zur Überführung der myokardialen Phosphorylase b in die aktivierte Form a benötigt werden, untersuchten BOCKMAN et al. (1973) die Wirkung von Lanthanionen auf den glykogenolytischen und positiv inotropen Effekt von Isoproterenol. An den isolierten Ratten- und Meerschweinchenherzen trat bei $5 \mu\text{Mol/l}$ La^{3+} ein Herzstillstand ein, während beim Isoproterenol-stimulierten Herzen zur Blockade $30 \mu\text{Mol/l}$ erforderlich waren. Die Aktivierung der Phosphorylase war bei $50 \mu\text{Mol/l}$ signifikant abgeschwächt, jedoch nicht aufgehoben.

SCHURIG und OBERDISSE (1972) untersuchten einen weiteren bedeutsamen pharmakologischen Effekt Seltener Erdsalze näher, den bereits MAGNUSSON (1963) beschrieben hatte: Nach intravenöser Gabe kam es zu einer ausgeprägten Hypoglykämie der Versuchstiere.

ARVELA und KÄRKI (1971) berichteten, daß nach Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht Ceriumchlorid der Blutzuckerspiegel bei Ratten am dritten Tag auf die Hälfte des Normbereichs abgefallen war und erst nach sechs Tagen wieder normale Werte erreichte. Als Ursache fanden SCHURIG und OBERDISSE (1972) eine Hemmung wichtiger Enzyme der Glukoneogenese der Leber. Betroffen waren die Pyruvatcarboxylase, die Phosphoenolpyruvatcarboxikinase und im geringeren Umfang die Glukose-6-phosphatase und die Fructose-1,6-diphosphatase. Die gleichen Enzyme der Niere blieben übrigens unbeeinflusst.

Aufgrund dieser Organspezifität vermuteten die Autoren, daß die Lanthanidionen hier über eine Blockierung spezieller RNA-Synthetasen wirken und die Enzymsynthese erschweren. Ob eine Konkurrenz zu anderen Ionen besteht, oder ob eine Komplexbildung mit Nukleinsäuren stattfindet, blieb ungeklärt. Wiederum andere Leberenzyme, die UDP-Glucuronyltransferase und die Glukose-6-phosphatdehydrogenase, werden nach ARVELA und KÄRKI (1972) wahrscheinlich durch eine Veränderung des sie umgebenden Lipidmantels vermehrt aktiviert.

Der von SNYDER und STEPHENS (1961) beobachtete Anstieg der freien Fettsäuren im Serum nach intravenöser Ceriumgabe beruht auf einer Verringerung der Fettsäureoxidation der Leber, wofür GLENN et al. (1962) die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien verantwortlich machen.

ARVELA und KÄRKI (1971, 1972) bestätigten diesen Effekt durch weitere Versuche und stellten als mögliche Erklärung die vermehrte Freisetzung von Katecholaminen zur Diskussion.

9. Wirkungen an Mitochondrien

Nachdem Seltene Erdionen in der die Mitochondrien enthaltenden Zellfraktion nachgewiesen worden waren (MAGNUSSON 1963), untersuchte man die Wirkungen auf den Calciumionen-Stoffwechsel dieser Strukturen eingehender.

MELA (1969) verwendete La^{3+} , Ce^{3+} , Ce^{4+} , Pr^{3+} , Ho^{3+} und auch Sc^{3+} . Er stellte dabei fest:

Bereits weniger als $0,1 \mu\text{Mol/mg}$ Protein Lanthanidionen-Gehalt führten zu einer 50%igen Hemmung der mitochondrialen Ca^{2+} -Akkumulation.

Die Lanthanidionen hemmten den initialen cytochromalen Elektronentransport, wobei die Funktionen von Cytochrom c und b Ca^{2+} -abhängig sind.

Die verschiedenen untersuchten Lanthanidionen zeigten die gleichen Effekte.

Es sei anzunehmen, daß in den Mitochondrien ein bivalenter Kationen-Carrier existiert, der nicht kompetitiv durch Seltene Erdionen blockiert werden könne.

LENNINGER und CARAFOLI (1971) glaubten jedoch an eine kompetitive Hemmung des Carriers. Sie wiesen in den Mitochondrien der Rattenleber nach, daß Lanthanionen feste Bindungen mit den Ca^{2+} -affinen Rezeptoren eingehen. Der Transport des La^{3+} durch die Mitochondrienmembran erfolgte aber nicht durch den atmungsenergieabhängigen Ca^{2+} -Carrier. Weiterhin schienen die Lanthanionen noch mit anderen äußeren Membranrezeptoren Bindungen einzugehen, an denen keine besondere Ca^{2+} -Affinität besteht.

Auch SPENCER und BYGRAVE (1972) konnten den streng kompetitiv-hemmenden Effekt von Lanthan- und Neodymionen auf den mitochondrialen Ca^{2+} -Stoffwechsel in der Rattenleber bestätigen.

ANGHILERI (1973) verglich bei Mäusen den Einfluß von La^{3+} auf den Ca^{2+} -Stoffwechsel von Mitochondrien der Leber und Niere einerseits und von Mitochondrien experimenteller Tumoren (Ehrlich-Ascites-Tumor und lymphatische Leukämie BW 5147) andererseits. In Leber und Niere hemmten die Lanthanionen erwartungsgemäß spezifisch den Ca^{2+} -Carrier der Mitochondrienmembran, während im Tumorgewebe (vor allem des Ehrlich-Tumors) ein Anstieg der Ca 45-Aufnahme nachweisbar war.

10. Wirkungen auf experimentelle Tumoren

LEVINSON et al. (1972a) entdeckten nach Zufuhr von Lanthanionen zu Zellen des Ehrlich-Tumors von Mäusen einen starken intrazellulären Elektrolytabfall von Na^+ , K^+ und Cl^- , der von einem Anstieg des Membranpotentials begleitet wurde. In einer weiteren Arbeit (1972b) schränkten sie jedoch ein, daß dieser Effekt nur bei mechanischer Alteration der Tumorzellen auftrat, was die Bedeutung der La^{3+} -Wirkung schmälert.

In den bereits oben erwähnten Untersuchungen von ANGHILERI (1973) verlief im Ehrlich-Tumor von Mäusen die La^{140} -Aufnahme in die einzelnen Zellfraktionen unterschiedlich. In der Mitochondrien- und in der Plasmafraktion ergaben sich zwischen 24 und 80 Stunden keine wesentlichen Unterschiede. Innerhalb dieser Zeit kam es in der Mikrosomenfraktion jedoch zugunsten der Kernfraktion zu einem eindeutigen Abfall. Dieses Phänomen wurde im Nieren- und Lebergewebe nicht beobachtet, so daß nach Meinung des Autors die Bildung eines Nukleinsäure- oder Nukleoprotein- La^{3+} -Komplexes angenommen werden kann, weil im Tumorgewebe ein höherer Nukleinsäureumsatz stattfindet.

ANGHILERI (1975) verglich auch die Hemmung des Tumorstwachstums durch intraperitoneal verabreichtes Lanthanchlorid mit der

gleichen Wirkung von Galliumchlorid. Das Tumorgewicht des implantierten Lymphosarkoms 6C3HED und der lymphatischen Leukämie BW5147 war nach siebentägiger Behandlung mit 5 μ Mol Lanthanchlorid geringer als nach gleichartiger Behandlung mit Galliumchlorid. Nach Vermutung des Autors liegen die Gründe dafür in einer stärkeren Beeinflussung des Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Stoffwechsels der Tumoren durch La^{3+} . Interessanterweise erzeugten die Lanthanionen im Tumor, aber auch in der Milz der Tiere einen Konzentrationsanstieg von Calcium, Magnesium und Phosphor, während Galliumionen einen geringen Abfall bewirkten.

V. T o x i k o l o g i e

1. Akute Toxizität

Die Symptome einer akuten Vergiftung mit letalen Dosen Seltener Erdsalze bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen zeigen sich nach HALEY (1965) in Dyspnoe, Krämpfen, Ataxie und Sedierung.

Nach den Untersuchungsergebnissen mehrerer Autoren (GRACA et al. 1957, HALEY et al. 1961, GRACA et al. 1962, BRUCE et al. 1963, HALEY et al. 1963, HALEY et al. 1964) tritt die tödliche Wirkung nicht sofort ein, vielmehr sterben die ersten Tiere erst nach etwa 24 Stunden. Die Absterberate erreicht bei 48 Stunden einen breiten Gipfel und fällt bis zum sechsten Tag wieder ab.

Eine Zusammenstellung der letalen Dosen (LD_{50}) von Lanthanid-Salzen, die vor allem von HALEY (1965) zusammengefaßt und teilweise von ihm ermittelt wurden, bringt folgende Tab. 7 für perorale, Tab. 8 für intraperitoneale und Tab. 9 für intravenöse Verabreichung.

Tab. 7: Letale Dosen (LD_{50} in mg/kg Körpergewicht) von
peroral verabreichten Lanthanidsalzen (Mittelwerte)

	<u>Chlorid</u> (Maus ♂, nach HALEY 1965)	<u>Nitrat</u> (Ratte ♀, BRUCE et al. 1963)
La	4200 (Ratte)	4500
Ce		4200
Pr	4500	3500
Nd	5250	2750
Sm	2000	2900
Eu	5000	5000
Gd	2000	5000
Tb	5100	5000
Dy	7650	3100
Ho	7200	3000
Er	6200	
Tm	6250	
Yb	6700	3100
Lu	7100	

Tab. 8: Letale Dosen (LD_{50} in mg/kg Körpergewicht) von
intraperitoneal verabreichten Lanthanidsalzen
(Mittelwerte)

<u>Chlorid</u>		<u>Nitrat</u>	
(Maus ♂ ⁷ , nach HALEY 1965)		Maus ♀	Ratte ♀ (BRUCE et al. 1963)
La		410	
Ce		470	290
Pr	600	290	245
Nd	600	270	270
Sa	585	315	285
Eu	550	320	210
Gd	550	300	230
Tb	510	480	260
Dy	585	310	295
Ho	560	320	270
Er	535	225	230
Tm	485	255	285
Yb	395	250	255
Lu	315	290	325

Tab. 9: Letale Dosen (LD_{50} in mg/kg Körpergewicht) von
intravenös verabreichten Lanthanidnitraten
(Mittelwerte) (BRUCE et al. 1963)

	Ratte ♀	Ratte ♂ ⁷
Ce	4,3	49,6
Pr	7,4	77,2
Nd	6,4	66,8
Sm	8,9	59,1
Er	35,8	52,4

Die akute orale Toxizität ist vergleichsweise gering. Die letalen Dosen lagen im Grammbereich. Dies beruht nach HALEY (1965) auf der geringen intestinalen Resorption.

Bezüglich der akuten Toxizität nach intravenöser Gabe ist es bemerkenswert, daß die weiblichen Tiere mehrfach empfindlicher waren als die männlichen (BRUCE et al. 1963). Eine Erklärung dafür fand sich bisher nicht.

Lagen die letalen Dosen bei intravenöser Verabreichung im 10^{-3} bis 10^{-2} g-Bereich, verringerten sie sich bei intraperitonealer Applikation um eine Zehnerpotenz.

Die blutzuckersenkende Wirkung (MAGNUSSON 1963, ARVELA und KÄRKI 1971) hat nicht nur eine pharmakologische, sondern auch eine toxikologische Bedeutung. Die toxischen Auswirkungen des Calcium-Antagonismus auf das Myokard entdeckte bereits DELKERS (1940) als negativ inotropen Effekt, welcher sich bis zum diastolischen Herzstillstand steigern kann. Bereits 5 μ Mol Lanthanionen reichten aus, am isolierten Rattenherzen eine Asystolie auszulösen (BOCKMAN et al. 1973).

HALEY et al. (1964) fanden nach einer Vergiftung mit Praseodym- und Neodymchloriden im Finalstadium der Versuchstiere schwere Überleitungsstörungen, Erregungsrückbildungsstörungen und Kammerflimmern im Elektrokardiogramm. Atropin schien die Giftwirkung zu erhöhen, Epinephrin konnte nicht mehr helfen.

Die gleichen Autoren entdeckten auch eine vorübergehende blutdrucksenkende Wirkung unterschiedlichen Ausmaßes und eine Verringerung des peripheren Blutflusses, als sie Katzen 20 mg pro kg Körpergewicht der Lanthanidchloride verabreichten.

Während der Sektion von Ratten, die intraperitoneal Lanthanidsalze erhielten und verstorben waren, fanden BRUCE et al. (1963) eine generalisierte granulomatöse Peritonitis mit hämorrhagischer Aszitesflüssigkeit, Lebernekrosen und Extremitätenödeme.

GRACA et al. (1962) verglichen die pathohistologischen Erscheinungen von intraperitoneal gegebenen Chloriden, Citrat- und EDTA-Komplexen Seltener Erden bei Meerschweinchen und Mäusen. Chloride führten stets zu einer Peritonitis. Bei den Citraten standen eine akute Stauungsleber mit entzündlichen Exsudaten und eine akute Stauungslunge im Vordergrund. Bei den EDTA- und ebenfalls bei den Citratkomplexen fanden sich teilweise Nephronveränderungen im Sinne einer obstruktiven Nephropathie.

Nach Ansicht der selben Autoren läßt sich für die Chloride die eigentliche toxische Dosis nicht genau ermitteln, da sie am Injektionsort sofort hydrolysiert und präzipitiert werden.

Zur vergleichenden Toxizität läßt sich berichten, daß die Giftigkeit mit steigendem Atomgewicht zumindest bei den sogenannten leichten Lanthaniden zunimmt, was von KYKER und CRESS (1957) erstmals beobachtet wurde. Nach BRUCE et al. (1963) ist die Toxizität der Oxide gegenüber den Salzen gering; sie lag bei Ratten parenteral im Bereich von mehr als 1 g/kg des Körpergewichts.

2. Lebertoxizität

Im Vordergrund unter den betroffenen Organen sowohl bei letalen als auch bei nicht letalen Vergiftungen steht die Leber. Bereits eine einzige intravenöse Injektion weniger Milligramm Ceriumchlorids oder eines anderen leichten Lanthanids erzeugte bei Ratten eine Fettleber (SNYDER et al. 1960, SNYDER und STEPHENS 1961). Weitergehende Untersuchungen von GLENN et al. (1962) an Ratten haben ergeben, daß 48 Stunden nach intravenöser Gabe von Ceriumchlorid in den Lebermitochondrien eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung eintritt und dadurch die Fettsäureoxidation blockiert wird.

Diese Blockierung erklärt nach ARVELA und KÄRKI (1972) die Pathogenese der Fettleber, welche sich innerhalb von 12 bis 48 Stunden entwickelte. In den Rattenversuchen von SNYDER und STEPHENS (1961) stiegen die freien Fettsäuren im Serum bereits vor der Entwicklung der Fettleber an. ARVELA und KÄRKI (1971) berichteten von einem Anstieg der freien Fettsäuren im Serum von 252% am zweiten Tag nach einer intravenösen Gabe von 2 mg/kg Ceriumchlorid.

Schon MAGNUSSON (1963) beobachtete nach Verabreichung Seltener Erdsalze in den Leberzellen der Ratten Defekte am endoplasma-

tischen Retikulum , und zwar eine Fragmentierung und Dilatation der Zysternen und eine Dissoziation der Ribosomen. SALAS und TUCHWEBER (1976) sahen elektronenmikroskopisch nach intravenöser Gabe von 10 mg/kg Ceriumchlorid ebenfalls eine Erweiterung und Unterbrechung des rauen endoplasmatischen Retikulums, eine Akkumulierung der Organellen des glatten endoplasmatischen Retikulums und eine Entleerung der Golgi-Säckchen. Verschiedene Organellen waren entartet, zusätzlich zeigten sich zahlreiche Lipidtröpfchen, während Glykogen nur vereinzelt sichtbar war.

Da in der Mikrosomenfraktion wichtige Enzymkomplexe für Entgiftungsreaktionen wie beispielsweise die mischfunktionellen Oxidasen oder Cytochrom P_{450} lokalisiert sind, nahm in den Versuchen von ARVELA und KÄRKI (1971) innerhalb von 24 Stunden die Oxidationsrate von Hexobarbital und die Demethylierungsrate von N-Methylanilin signifikant ab. Weiterführende Untersuchungen von ARVELA und KÄRKI (1972) hatten zum Ergebnis, daß eine Vorbehandlung der Tiere mit Phenobarbital durch Cer verursachte Störungen des Drogenmetabolismus verhindern kann. Die Autoren vermuteten deshalb eine Interaktion des Lanthanids mit an Entgiftungsenzyme assoziierten Phospholipiden, die durch Phenobarbital stabilisiert werden können.

SANNA et al. (1976) wiederum machten sich die Blockierung des Drogenmetabolismus der Rattenleber durch Ceriumchlorid zunutze. Sie konnten die 90%ige Letalität einer Tetrachlor-kohlenstoff-Vergiftung auf 30% verringern, indem sie 72 Stunden zuvor 4 mg/kg Ceriumchlorid intravenös verabreichten. Signifikant geringer war auch die Erhöhung der Serumtransaminasen und der zentrolobulären Leberzellnekrosen.

Nicht erklärt werden konnte die Beobachtung von ARVELA und KÄRKI (1971), daß die meisten toxischen Erscheinungen an der Leber etwa nach sechs Tagen abgeklungen waren, während der Cergehalt des Organs zwölf Tage lang hoch blieb.

Interessanterweise sind weibliche und männliche kastrierte Ratten auch bezüglich der Lebertoxizität empfindlicher (SNYDER et al. 1960), wie es auch für die letalen Dosen von BRUCE et al. (1963) festgestellt wurde. MAGNUSSON (1963) fand die geschlechtsspezifische Variation vor allem bei den leichten Lanthaniden. Auch die degenerative Leberverfettung kam nur bei diesen Seltenen Erden vor. Die schweren Lanthaniden riefen bei beiden Geschlechtern gleichermaßen herdförmige Nekrosen ohne besondere fettige Degeneration im Leberparenchym hervor.

SNYDER et al. (1960) machten die Feststellung, daß bei Meerschweinchen und Hunden keine, bei Kaninchen gelegentlich und bei Ratten, Mäusen und Hamstern immer eine Fettleber induziert werden konnte. Diese tierspezifischen Unterschiede konnten sie nicht erklären.

3. Beeinflussung der Toxizität

SELYE et al. (1972) konnten zeigen, daß nach viertägiger Vorbehandlung der Versuchstiere (Ratten) mit je 20 mg Prednisolon und Triamcinolon täglich die toxischen Allgemeinerscheinungen und die Leberparenchymveränderungen einer Gabe von 12 mg/kg Gadoliniumchlorid intravenös beträchtlich erhöht wurden. Die Letalität stieg von 15% auf nahezu 100%. Besonders auffällig war bei der Sektion dieser Tiere eine "Peliosis hepatis", die sich durch stark erweiterte Lebersinusoiden auszeichnete, welche durch Blutansammlung zur Kompression der Leberzellen führten.

SALAS und TUCHWEBER (1976) untersuchten die "präventiven" Wirkungen von Steroiden, Phenobarbital und Spironolacton. Drei Tage lang vor intravenöser Gabe von 10 mg/kg Ceriumchlorid wurden diese Substanzen weiblichen Ratten zugeführt. Durch Dexamethason erhöhte sich die Letalität von 50% auf 100%.

Dagegen überlebten alle Tiere, die mit Östradiol und Pregnenoloncarbonitril vorbehandelt wurden. Spironolacton und Phenobarbital verbesserten die Überlebensaussichten erheblich.

BJONDAHL et al (1973a) konnten durch dreitägige Vorbehandlung mit Spironolacton (100 mg/kg Körpergewicht) die durch Ceriumchlorid bewirkte Letalität und die Lebertoxizität verschiedener Dosierungen erheblich reduzieren. Man erklärte diesen Effekt durch eine Spironolacton-bedingte Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums und Beschleunigung des Drogenmetabolismus der Leber. Die protektive Wirkung von Phenobarbital erklärten die gleichen Autoren (1973b) durch eine Verhinderung der Cerium-bedingten mikrosomalen Enzymblockade.

4. Wirkungen auf das retikuloendotheliale System (RES)

Die auffällige Affinität Seltener Erden zu RES-reichen Geweben veranlaßte LAZAR (1973a, 1973b) zu untersuchen, ob durch verschiedene Lanthanidchloride Funktionen des RES beeinträchtigt werden. Er verwendete intravenös 2 mg/kg Körpergewicht (Ratte) von Chloriden von La, Ce, Nd, Gd, Ho und Yb. Die durch RES-Stimulation mittels Bacillus

Calmette Guerin (BCG), Triolein und Zymosan erhöhte granulopoetische Aktivität, ein wesentlicher Faktor der Immunabwehr, wurde signifikant gehemmt.

Andererseits konnte eine durch Gadoliniumchlorid erzeugte Calzinose der Milz durch RES-stimulierende Substanzen verhindert werden (LAZAR 1973b).

5. Arbeitsmedizinische Bedeutung

Toxische Wirkungen bei Exposition durch Hautkontakt, durch Benetzung der Konjunktiven und vor allem durch Inhalation interessieren besonders die Arbeitsmedizin. Man führte deshalb tierexperimentelle Untersuchungen durch.

Praseodymchlorid- und Neodymchloridlösungen erzeugten bei Kaninchen innerhalb einer Stunde erhebliche Konjunktivaleizungen (HALEY et al. 1964). Außerdem entstanden Ulzerationen, die innerhalb einer Woche wieder abheilten. An Kornea und Uvea kam es zu keinen pathologischen Veränderungen.

Die gleichen Untersucher konnten nach Applikation der kristallinen Salze auf der intakten Tierhaut keine Reizung beobachten, auch keine Spätreaktion innerhalb einer Woche. Bei Applikation auf Schürfwunden kam es dagegen zu einer

stark entzündlichen Reaktion mit einem Maximum nach acht bis 24 Stunden. Die narbige Abheilung erfolgte nach 35 Tagen. Die intradermale Einbringung verschieden stark konzentrierter Lösungen dieser Lanthanidchloride führte zu einer heftigen Hautreaktion mit Nekrosenbildung bereits innerhalb einer Stunde (HALEY und UPHAM 1963).

BALL et al. (1970) implantierten Mäusen metallisches Gadolinium und Ytterbium subkutan. Bei etwa der Hälfte der Tiere entwickelten sich Fremdkörpergranulome, bei etwa 10% entstanden metastasierende Sarkome, die histologisch als Fibro- oder Leiomyosarkome identifiziert wurden.

Zwar traten bei Meerschweinchen nach Inhalation hochkonzentrierter Lanthanid-Fluoridgemische Erkrankungen wie akute Pneumonitis oder subakute Bronchitis auf (SCHEPERS et al. 1955), doch kam es zu keinen granulomatösen Lungenveränderungen. Auch eine Langzeitexposition während drei Jahren, wo die Tiere Lanthanidoxid- oder Fluorid-Aerosolen ausgesetzt waren, führte nicht zu Lungenfibrosen im Sinne einer Pneumokoniose.

Beim Menschen beschrieb jedoch HOSCHEK (1968) das Krankheitsbild einer "Cer-Pneumokoniose". Diese trat bei Chemigraphen, Reproduktionsfotographen und Kopierern nach über zehnjähriger

Exposition auf und hat deshalb nach Meinung des Autors die Bedeutung einer Berufskrankheit. Röntgenologisch fand man bei den Patienten feinfleckige, silikoseähnliche Verschattungen in beiden Lungen. Dabei bestand in einigen Fällen auch eine Lungenfibrose, was zum klinischen Befund paßte.

Ob allerdings die pulmonalen Erscheinungen durch abgelagerte Ceroxide oder Cerfluoride oder aber durch das gleichzeitig eingeatmete mit Seltenen Erden meist vergesellschaftete radioaktive Thorium 228 verursacht wurde, konnte nicht definitiv abgeklärt werden.

NAPPEE et al. (1972) berichteten von zwei röntgenologisch gesicherten Fällen einer die Lungenfunktion nicht stark beeinträchtigenden Pneumokoniose nach elf- und fünfzehn-jähriger Ceroxid-Exposition. Diese Autoren konnten meßbare radioaktive Verunreinigungen ausschließen. Silizium- oder Asbeststaub wurde durch Messungen an den Arbeitsplätzen ebenfalls als Erkrankungsursache ausgeschlossen. In beiden Fällen wurde auch eine Bronchialschleimhautbiopsie durchgeführt. Es fand sich eine unspezifische chronische Entzündung.

VI. R a d i o l o g i e

1. Radiotoxizität

Radiolanthanide kommen zu einem kleineren Teil als natürliche Isotope vor, andererseits können sie relativ leicht künstlich erzeugt werden oder treten als unerwünschte Spaltprodukte bei der Kernspaltung auf (TOPP 1965).

SAGAN und LENGEMANN (1973) fanden bei Ratten, daß ingestiertes Ce 141 mit der Gesamtdosis von 800 R die äußerst geringe Resorption im Magen-Darm-Trakt nicht erhöht, aber die Passage verlangsamt und vor allem auf die Schleimhaut des Magens und des oberen und mittleren Jejunums strahlenschädigend einwirkt.

Ernste Folgen für die Versuchstiere (Ratten) hatte die Inhalation eines Aerosols von Ce 144 -Hydroxid, einem bedeutsamen Abfallprodukt der Kernspaltung in Reaktoren mit langer Halbwertszeit (285 Tage). THOMAS et al. (1972) maßen in den Lungen eine biologisch effektive Halbwertszeit von durchschnittlich 130 Tagen, wodurch vielfach Strahlenfibrosen, Herdpneumonien, Intimaverdickungen der Lungenarterien, Bronchusepithelmetaplasien und teilweise Plattenepithelkarzinome entstanden. Auch in den bereits bekannten anderen Ablagerungsorganen

Skelett, Leber, Niere und tracheobronchialen Lymphknoten ergab die Dosimetrie hohe Energiedosen. Nach Exposition mit hoher Strahlungsaktivität (durchschnittlich 170 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht) waren 50% der Tiere nach etwa 130 Tagen verstorben, bei geringer Aktivität (durchschnittlich 3 $\mu\text{Ci/kg}$ Körpergewicht) überlebten etwa 50% der Tiere 400 Tage, wobei in dieser Gruppe Pneumonien die einzige Todesursache waren.

2. Radiologische Anwendungen

a) Ventrikulographie

Die intrathekale Anwendung von Yb 169-DTPA zur Ventrikulo- und Zysternographie mittels Gammakamera eignet sich nach Untersuchungen von DELAND (1972) gut zur Beurteilung von Liquorzirkulationsstörungen. Selbst die tausendfache Überdosis zeigte bei Hunden, auch bei noch nicht erwachsenen, keine neurotoxischen Nebenwirkungen. Weitere Untersuchungen werden folgen.

b) Knochenszintigraphie

SAMUELS (1973) berichtete über die Erprobung von Dy 157, Lu 176, Lu 177, Sm 153, Er 171 und Tm 167 für die Knochenszintigraphie durch mehrere Untersucher. Vorteile gegenüber

bisher gebräuchlichen Radionukliden, vor allem hinsichtlich der Strahlenbelastung, konnten nicht verzeichnet werden.

c) Tumorszintigraphie

Vielversprechende Resultate erbrachten Untersuchungen von HISADA und ANDO (1973) mit einer Methode der Tumorszintigraphie mittels intravenös verabreichter Radiolanthanid-Citrat-Komplexe. Sie fanden substanzabhängige Affinitäten zum experimentellen Yoshida-Sarkom der Ratte. Unter den erprobten Lanthaniden zeigte besonders Tm 167 eine höhere Affinität als das bisher erfolgreiche Ga 67.

Auch von HIGASI et al. (1973) wurde die Speicherung von intraperitoneal verabreichten Radiolanthaniden in Ehrlich-Tumoren von Mäusen gemessen. Man verwendete La 140, Ce 141, Nd 147, Sm 153, Eu 152, Tb 160 und Lu 177 mit einer spezifischen Aktivität von jeweils 50 mCi/mg Chlorid. Die Tumorktivität des verglichenen Ga 67-Citrates wurde nach 48 Stunden außer vom La 140 vor allem von Sm 153 und Eu 152 übertroffen. Da gleichzeitig die Kinetik der Speicherung in Leber, Milz, Niere und Knochen gemessen wurde und erhebliche Abweichungen gegenüber der Tumorspeicherung bestanden, vermuteten die Autoren einen andersartigen Speichermechanismus beim Tumor.

VII. Diskussion

Obwohl in der Natur weit verbreitet (HOLLEMAN-WIBERG 1971), findet sich in der einschlägigen Literatur kein Hinweis auf den Lanthanidgehalt von Nahrungsmitteln. In einem menschlichen Organ, der Milz, konnten bisher geringste Mengen Seltener Erden nachgewiesen werden (ERÄMETSÄ und SIHVONEN 1971). Diese an zufällig ausgewählten Organen gemachte Beobachtung wurde allerdings bisher nicht wiederholt und ist statistisch nicht abgesichert. Eine Bedeutung als Spurenelemente scheinen diese Metalle offensichtlich nicht zu besitzen.

Nur noch historisches Interesse verdient die therapeutische Anwendung von Lanthanidverbindungen als Antikoagulantien in der Thromboseprophylaxe (VINCKE und DELCKERS 1937, DYCKERHOFF und GOOSSENS 1939, VINCKE 1947): Unter dem Präparatenamen "Thrombodym" wurde das Neodymisonicotinat viele Jahre hindurch klinisch genutzt, inzwischen aber durch neuere, pharmakologisch besser untersuchte Wirkstoffe ersetzt.

Als Antiemetikum angeboten wird heute noch eine Cersulfat-Komplexverbindung unter dem Präparatenamen "Exvomit" (ROTE LISTE 1976), was sogar bei Hyperemesis gravidarum empfohlen

wird, obwohl die Toxizität von Seltenen Erdsalzen und speziell von Cerverbindungen bei Tieren gut bekannt ist (HALEY 1965, ARVELA und KÄRKI 1972).

Nach dem heutigen Stand der Kenntnisse aus vielen Tierversuchen muß eine therapeutische Anwendung von Lanthanidverbindungen auch deswegen abgelehnt werden, weil sie relativ lange in dem retikuloendothelialen Gewebe retiniert werden (BERKE 1968, CUDDIHY und BOECKER 1970, MASSE et al. 1972).

Peroral wird allerdings nur sehr wenig (unter 1% der Dosis) resorbiert (CUDDIHY und BOECKER 1970), so daß eine Intoxikation auf diesem Wege unwahrscheinlich ist. Bei Labortieren liegt die letale Dosis dabei im Grammbereich (vergleiche Tab. 7, S. 46). Parenterale Verabreichung von Lanthanidsalzen führt bei den Tieren bereits in zehn- bis tausendfach geringerer Konzentration und Gesamtdosis zu akuten Vergiftungserscheinungen oder zum Tod (Zusammenstellung bei HALEY 1965). Ob die größere Empfindlichkeit weiblicher Ratten bei intravenöser Gabe von Lanthanidnitraten direkt hormonabhängig ist (BRUCE et al. 1963), blieb ungeklärt. Über die akute Toxizität bei Inhalation fehlen Untersuchungen.

Eine als subakut zu bezeichnende Vergiftungsfolge nicht direkt letaler Dosen Seltener Erdsalze stellt die Entstehung

einer Fettleber dar, allerdings obligatorisch nur bei sogenannten leichteren Lanthaniden (SNYDER et al. 1960). Elektronenoptisch gesicherte schwere Veränderungen der Organellen des endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle (SALAS und TUCHWEBER 1976) bieten Erklärungsmöglichkeiten an. Ein wichtiger diagnostischer Hinweis für die Entwicklung der Fettleber ist der Anstieg der freien Fettsäuren im Serum (SNYDER und STEPHENS 1961). Geschlechts- und sogar artspezifische Unterschiede der Hepatotoxizität (SNYDER et al. 1960) blieben bis heute ungeklärt.

Außer der innerhalb von wenigen Tagen sich entwickelnden Fettleber finden sich in der Literatur keine weiteren auf eine Lanthanidintoxikation hinweisende Symptome, da Störungen des Zentralnervensystems und der vegetativen Funktionen auch bei vielen anderen Vergiftungen vorkommen.

Beim Menschen wurde zwar bisher keine kriminelle oder suizidale Intoxikation durch Lanthanide beschrieben. Für den Toxikologen könnte jedoch in Kenntnis der monatelangen Verweildauer im Organismus die Einteilung in "Affinitätsklassen" (BERKE 1968) nützlich werden. Danach wird im Skelett die höchste Lanthanidkonzentration erreicht. Es folgen Milz und Niere, zuletzt Leber und Lunge als Organe, in denen ein Metallenachweis möglich wäre. Der Nachweis in den Ausscheidungen

sollte vorwiegend in den Faeces versucht werden, denn auch bei nicht peroraler Aufnahme hat dieser Weg die quantitativ größte Bedeutung (CUDDIHY und BOECKER 1970). Auch die Nieren scheiden zumindest bei intravenöser Gabe in den ersten Tagen Lanthanide aus (BERKE 1968).

Zur Behandlung einer Lanthanidvergiftung sollte man wie bei anderen Metallvergiftungen Salze von Aminocarboxylsäuren (EDTA, DTPA) versuchsweise einsetzen, da bei Tieren eine Steigerung der Giftausscheidung erreicht werden konnte (MILLER und BYRNE 1970, TAKATA 1972). Die Behandlung mit Spironolacton oder Phenobarbital, welche prophylaktisch die Giftwirkungen reduzieren (BJONDAHL et al. 1973a, 1973b), muß noch näher untersucht werden. Eine Kortikosteroidtherapie ist jedoch streng kontraindiziert (SALAS und TUCHWEBER 1976).

So unwahrscheinlich eine rechtsmedizinisch bedeutsame Intoxikation sein mag, desto mehr arbeitsmedizinischer Beachtung bedarf eine mögliche Gesundheitsschädigung durch Staubb inhalation Seltener Erdverbindungen. Krankheitsfälle einer Cer-Pneumokoniose wurden bereits beschrieben (HOSCHEK 1968, NAPPEE et al. 1972). Man darf angesichts der Vielzahl exponierter Arbeitsplätze (vergleiche BROWNING 1969) unentdeckte oder in der Ceroxid-Genese unerkannte Pneumokoniosen vermuten, so daß die Erstellung eines MAK-Wertes (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) gefordert werden muß.

WILLY (1968) gebührt das Verdienst, eine erste zusammenfassende Darstellung der Toxikologie und Pharmakologie der Seltenerd-Ionen veröffentlicht zu haben. Die neueren Arbeiten befaßten sich überwiegend mit dem Calciumionen-Antagonismus von Lanthanionen im Organismus. Diese Eigenschaft konnte BOWEN (1971) auch für andere Seltene Erdionen nachweisen.

Zunächst entdeckte man die Blockierung von Aktionspotentialen synaptischer Membranen, die elektro-mechanische "Entkopplung" an der motorischen Endplatte und die Frequenzzunahme der Miniaturendplattenpotentiale (WEISS und GOODMAN 1969, GOODMAN und WEISS 1971a, 1971b, DEBASSIO et al. 1971, HEUSER und WILEDI 1971, BOWEN 1972, LANGER und FRANK 1972, HAVA und SCHWITZ 1973). Von den Autoren wurde eine Konkurrenz des Lanthanions zum Calciumion an spezifischen Rezeptoren angenommen. WEISS (1973) brachte eine Zwischenbilanz der zellulären Pharmakologie des Lanthans. Ergänzend ist eine Hemmung des transmembranösen Calciumionentransports und der Membran-ATPase denkbar, wie man es von der Erythrozytenmembran kennt (LARSEN und VINCENZI 1977).

Andere Autoren versuchten mit Lanthanidionen Calciumionen-aktivierte Enzyme zu hemmen, beispielsweise Enzyme der Glykolyse (SCHULZ und DUBROISSE 1972). Dagegen ließ sich bei anderen Enzymen das aktivierende Calciumion durch

Lanthanidionen ersetzen, zum Beispiel bei der Alpha-Amylase des *Bacillus subtilis* (SMOLKA et al. 1971). Das Hauptinteresse gilt jedoch der Beeinflussung von Ca^{++} -abhängigen Membran-ATPasen (SCHATZMANN und TSCHABOLD 1971, KRASNOW 1972, LARSEN und VINCENZI 1977). Es ist zu erwarten, daß Untersuchungen über die Interaktion von Lanthanidionen mit dem zyklischen AMP, das als "second messenger" zelluläre Hormonwirkungen auslöst, folgen werden. Vielleicht können organspezifische Unterschiede der Enzymhemmung (SCHURIG und OBERDISSE 1972) dann besser erklärt werden.

Die Kreuztoleranz der Lanthanionen mit Morphin im Rattenhirn sowohl in der Analgesie als auch in der Suchtentstehung (HARRIS et al. 1975) läßt eine unmittelbare Mittlerrolle von Calciumionen vermuten. Die vor kurzem entdeckten den Opiaten wirkungsgleichen Endorphine verringern *in vitro* die Aktivität der Adenylzyklase (KLEE 1977), die membrangebunden eine zellspezifische Reaktion auf Hormone oder hormonähnliche Substanzen über die Synthese zyklischen AMPs auslöst (FÖRSTER und MEHNERT 1973). Die Rolle der Calciumionen dabei muß noch weiter untersucht werden.

Die interessantesten Ausblicke für die zukünftige Lanthanidforschung findet man in den Versuchen einer Tumorszintigraphie mittels Radiolanthaniden (HISADA und ANDO 1973, HIGASI et al. 1973).

Eine wachstumshemmende Wirkung auf experimentelle Tumoren des lymphatischen Systems bei Mäusen durch Lanthanidsalze wurde beobachtet (ANGHILERI 1975). Störungen des tumorspezifischen Calciumstoffwechsels waren schon vorher bekannt (ANGHILERI 1973).

Bei der zellulären Immunantwort gegenüber Tumoren spielen Zellen des retikuloendothelialen Systems eine wichtige Rolle (GÜTZ 1976). Da eine Beladung solcher Zellen mit Radiolanthaniden aufgrund der im Tierversuch nachgewiesenen Affinität (BERKE 1968) durchführbar zu sein scheint, könnten Tumoren und andere Bezirke gesteigerter zellulärer Immunreaktion durch Scanner lokalisiert werden. Vielleicht wäre eine zellnahe Radiotherapie entsprechend der Radiojodtherapie in manchen Tumoren denkbar.

VIII. Zusammenfassung

Nach kurzer Übersicht über die chemischen und physikalischen Eigenschaften werden die heutigen Kenntnisse über die Stoffwechselwege, die pharmakologischen und toxischen Eigenschaften der Seltenen Erden (Lanthan- und Lanthanidverbindungen) dargestellt. Zusätzlich wird über Anwendungen in der Radiologie berichtet. Dabei wird die bis 1977 verfügbare Literatur verwendet.

Besonders hervorgehoben werden die langzeitige Retention der Seltenen Erden im retikuloendothelialen System und die den Calciumionen antagonistische Wirkung im Organismus.

In der Diskussion wird wegen der verschiedenen toxischen Lanthanidwirkungen im Tierversuch, unter denen die Entstehung einer Fettleber hervorragt, eine therapeutische Anwendung abgelehnt, andererseits auf noch näher zu untersuchende radiologische Anwendungen verwiesen. In der experimentellen Membranphysiologie, insbesondere bei der Erforschung des zyklischen AMPs, finden Lanthanidionen als Hemmsubstanz verbreitete Anwendungsmöglichkeiten.

Rechtsmedizinisch wohl ohne wesentliche Bedeutung machen Seltene Erden wegen umfangreicher industrieller Anwendung weitere arbeitsmedizinische Untersuchungen erforderlich, nachdem das Auftreten einer Cerpneumokoniose beschrieben wurde.

IX. Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, B., COLMAN, R.

The effect of lanthanides and actinides on blood coagulation.
II. Assay of a new serum thromboplastic factor vulnerable to
these elements and its variations in health and disease.
J. Clin. Invest. 43, 720 (1964)

2. ANGHILERI, L.J.

The effects of lanthanum (La^{3+}) on the metabolism of calcium
in tumors.
Int. J. Clin. Pharmacol. 8, 146 (1973)

3. ANGHILERI, L.J.

On the antitumor activity of gallium and lanthanides.
Arzneim.Forsch. 25, 793 (1975)

4. ARVELA, P., KÄRKI, N.T.

Effect of cerium on drug metabolizing activity in rat. liver.
Experientia 27, 1189 (1971)

5. ARVELA, P., KÄRKI, N.T.

The effect of phenobarbital pretreatment on the cerium
induced impairment of drug metabolism in rat.
Acta Pharmacol. Toxicol. 31, 380 (1972)

6. BALL, R.A., VAN GELDER, G., GREEN, J.W., REECE, W.O.

Neoplastic sequelae following subcutaneous implantation
of mice with rare earth metals.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 426 (1970)

7. BALTRUKIEWICZ, Z., DERECKI, J., POGORZELSKA-LIS, M.
Transfer of selected radionuclides from the organism of pregnant and feeding female rat to the offsprings.
Acta Physiol. Pol. 24, 437 (1973)
8. BERKE, H.L.
The metabolism of rare earths. 1. The distribution and excretion of intravenous ¹⁵²⁻¹⁵⁴europium in the rat.
Health Phys. 15, 301 (1968)
9. BJONDAHL, K., MÖTTÖNEN, M., NIEMINEN, L.
The effect of spironolactone on acute toxicity and liver damage in mice induced by cerium chloride.
Experientia 29, 685 (1973a)
10. BJONDAHL, K., MÖTTÖNEN, M., NIEMINEN, L.
Effect of phenobarbital on acute toxicity and liver damage induced by cerium chloride in male mice.
Ann. Med. Exp. Fenn. 51, 69 (1973b)
11. BOCKMAN, E.L., RUBIO, R., BERNE, R.M.
Effect of lanthanum on isoproterenol-induced activation of myocardial phosphorylase.
Am. J. Physiol. 225, 438 (1973)
12. BOWEN, J.M.
Effects of rare earths and yttrium on striated muscle and the neuromuscular junction.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 603 (1972)
13. BROWNING, E.
Toxicity of Industrial Metals
Second Edition
Butterworth, London 1969

14. BRUCE, D.W., HIETBRINK, B.E., DUBOIS, K.P.
The acute mammalian toxicity of rare earth nitrates
and oxides.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 5, 75o (1963)
15. BRUKL, A., FAESSLER, A.
Scandium, Yttrium und die Elemente der seltenen Erden
in: FRESSENIUS, R., JANDER, G.
Handbuch der analytischen Chemie. III. Quantitative Analyse
Springer, Berlin 1942
16. CHRISTEN, H.R.
Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie
4. Auflage
Diesterweg-Salle, Frankfurt 1973
17. COLMAN, R., ALEXANDER, B.
The effect of lanthanides and actinides on blood coagulation.
I. Evidence for and properties of a new serum thromboplastic
factor.
J. Clin. Invest. 43, 7o5 (1964)
18. CUDDIHY, R.G., BOECKER, B.B.
Kinetics of lanthanum retention and tissue distribution in
the beagle dog following administration of $^{140}\text{LaCl}_3$ by
inhalation, gavage and injection.
Health Phys. 19, 419 (197o)
19. DARNALL, D.W., BIRNBAUM, E.R.
Rare earth metal ions as probes of calcium ion binding
sites in proteins.
J. Biol. Chem. 245, 6484 (197o)

20. DARNALL, D.W., BIRNBAUM, E.R.
Lanthanide ions activate alpha-amylase.
Biochemistry 12, 3489 (1973)
21. DEBASSIO, W.A., SCHNITZLER, R.M., PARSONS, R.L.
Influence of lanthanum on transmitter release at the
neuromuscular junction.
J. Neurobiol. 2, 263 (1971)
22. DELAND, F.H.
Biological behavior of ^{169}Yb -DTPA after intrathecal
administration.
J. Nucl. Med. 14, 93 (1973)
23. DOCUMENTA GEIGY
Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage
Geigy Pharmazeutica, Wehr (Baden) 1968
24. DYCKERHOFF, H., GOOSSENS, N.
Über die thromboseverhütende Wirkung des Neodyms.
Z. Exp. Med. 106, 181 (1939)
25. DYCKERHOFF, H., GRÜNDEWALD, O.
Über den Reaktionsmechanismus der Hemmung der Blutgerinnung
durch einige seltene Erden und durch Heparin.
Biochem. Z. 314, 124 (1943)
26. ERÄMETSÄ, O., SIHVONEN, M.-L.
Rare earths in the human body. II. Yttrium and lanthanides
in the spleen.
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 49, 35 (1971)

27. FLACH, K.
Das Verhalten der Gefäßwand bei der Hemmung von
Durchblutungs- und Gerinnungseinstellungen mit Antikoagulantien
von Typ der Seltenen Erden.
Arzneim.Forsch. 13, 377 (1963)
28. FOREMAN, J.C., MORGAN, J.L.
Dual effect of lanthanum on histamine release from mast cells.
Nature (New Biol.) 240, 266 (1972)
29. FROUIN, A., MERCIER, D.
Action anticoagulante des sels de terres rares sur sang de rat.
C. R. Soc. Biol. Paris 24, 317 (1913)
30. SEYER, G., LINSS, W.
Inverse localization of Ca^{2+} and La^{3+} high affinity binding
sites of the red cell membrane.
Exp. Path. 12, 214 (1976)
31. GLENN, J.L., TISCHER, K., STEIN, A.
Rare-earth fatty liver. I. Steroids oxidation and energy
production.
Biochim. Biophys. Acta 62, 35 (1962)
32. GILL, H.
Tumormunologie
im Praxis der Immunologie. Hrsg. K.-H. vonländer
Thieme, Stuttgart 1976
33. GOODMAN, F.R., WEISS, S.S.
Dissociation by lanthanum of smooth muscle responses to
potassium and acetylcholine.
Am. J. Physiol. 220, 769 (1971a)

34. GOODMAN, F.R., WEISS, G.B.
Effects of lanthanum on ⁴⁵Ca movements and on contractions induced by norepinephrine, histamine and potassium in vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 177, 415 (1971b)
35. GRACA, J.G., DAVISON, F.C., FEAVEL, J.B.
Comparative toxicity of stable rare earth compounds.
II. Effect of citrate and edetate complexing on acute toxicity in mice and guinea pigs.
Arch. Environ. Health 5, 437 (1962)
36. GRACA, J.G., GARST, E.L., LOWRY, W.E.
Comparative toxicity of stable rare earth compounds.
A. M. A. Arch. Ind. Health 15, 9 (1957)
37. HALEY, T.J.
Pharmacology and toxicology of rare earth elements.
J. Pharm. Sci. 54, 663 (1965)
38. HALEY, T.J., KOMESU, N., EFROS, M., KOSTE, L., UPHAM, H.C.
Pharmacology and toxicology of praseodymium and neodymium chlorides.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 6, 614 (1964)
39. HALEY, T.J., KOMESU, N., FLESHER, A.M., MAVIS, L., CAWTHORNE, J., UPHAM, H.C.
Pharmacology and toxicology of terbium, thulium and ytterbium chlorides.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 5, 427 (1963)

40. HALEY, T.J., RAYMOND, K., KOMESU, N., UPHAM, H.C.
Toxicological and pharmacological effects of gadolinium
and samarium chlorides.
Brit. J. Pharmacol. 17, 526 (1961)
41. HALEY, T.J., UPHAM, H.C.
Skin reaction to intradermal injection of rare earths.
Nature 200, 271 (1963)
42. HARRIS, R.A., IWAMOTO, E.T., LOH, H.H., WAY, E.L.
Analgetic effects of lanthanum: cross-tolerance with
morphine.
Brain. Res. 100, 221 (1975)
43. HAVA, M., HURWITZ, A.
The relaxing effect of aluminium and lanthanum on rat and
human gastric smooth muscle in vitro.
Eur. J. Pharmacol. 22, 156 (1973)
44. HERMAN, M.W., CLARK, A.J.
Excretion and body distribution of promethium 147.
A study in rats after intramuscular injection.
Arch. Environ. Health 26, 260 (1973)
45. HEUSER, J., MILEDI, R.
Effects of lanthanum ions on function and structure of
frog neuromuscular junctions.
Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 179, 247 (1970)
46. HIGASI, T., ITO, K., TOBARI, H., TOMURA, K.
On the accumulation of rare earth elements in animal tumor.
Int. J. Nucl. Med. Biol. 1, 98 (1973)

47. HISADA, K., ANDO, A.
Radiolanthanides as promising tumor scanning agents.
J. Nucl. Med. 14, 615 (1973)
48. HODGSON, B.J., KIDWAI, A.M., DANIEL, E.E.
Uptake of lanthanum by smooth muscle.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 50, 730 (1972)
49. HÖBER, R., SPAETH, R.A.
Über den Einfluß Seltener Erden auf die Kontraktilität
des Muskels.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 159, 433 (1914)
50. HOLLEMAN, A.F., WIBERG, E.
Lehrbuch der anorganischen Chemie
71.-80. Auflage
de Gruyter, Berlin 1971
51. HOSCHEK, R.
Die Cer-Pneumokoniose nach Einatmung von natürlichen
Selteneren Erden - eine bisher unbekannte Berufserkrankung.
Fortschr. Med. 86, 973 (1968)
52. HOWELLS, D.J., COULT, D.B.
Ions of the rare earths as possible reactivators of
acetylcholinesterase inhibited by some organophosphorus
compounds.
Biochim. Biophys. Acta 244, 427 (1971)
53. JANCSD-GABOR, A., SZOLCSANYI, J.
Action of rare earth metal complexes on neurogenic as well
as on bradykinin-induced inflammation.
J. Pharm. Pharmacol. 22, 366 (1970)

54. JANTSCH, G.
Scandium, Yttrium und die Elemente der seltenen Erden
in: FRESSENIUS, R., JANDER, G.
Handbuch der analytischen Chemie. II. Qualitative
Nachweisverfahren
Springer, Berlin 1944
55. KLEE, W.A.
Mitteilung in: Endorphine und ihre Rezeptoren.
Selecta 10, 906 (1978)
56. KRASNOW, N.
Effects of lanthanum and gadolinium ions on cardiac
sarcoplasmic reticulum.
Biochim. Biophys. Acta 282, 187 (1972)
57. KYKER, G.C., CRESS, E.A.
Acute toxicity of yttrium, lanthanum and other rare earths.
A. M. A. Arch. Ind. Health 16, 475 (1957)
58. LAFUMA, J.C.
Properties of chelated rare earths in tissues and blood.
in: KORNBERG, H.A., NORWOOD, W.D. (Eds.)
Diagnosis and treatment of deposited radionuclides.
Excerpta Medica Foundation, New York 1968
59. LAKIN, K.M., ZIMAKOV, Y.A., PLYNSCHEV, V.E., NADEZHDIINA, G.V.,
LOSEVA, G.S.
Experimental investigations of the anticoagulative activity
of rare-earth elements salts.
Farmakol. Toksikol. 33, 205 (1970)
60. LANGER, G.A., FRANK, J.S.
Lanthanum in heart cell culture.
J. Cell Biol. 54, 441 (1972)

61. LARSEN, F.L., VINCENZI, F.F.
Lanthanum inhibition of plasma membrane calcium transport.
Proc. West. Pharmacol. Soc. 20, 319 (1977)
62. LASLO, D., EKSTEIN, D.M., LEWIN, R., STERN, K.G.
Biological studies on stable and radioactive rare earths compounds. I. On the distribution of lanthanum in the mammalian organism.
J. Nat. Cancer Inst. 13, 559 (1952)
63. LAZAR, G.
Effects of reticuloendothelial stimulation on rare earth metal chlorid-induced splenic calcification and fatty degeneration of the liver.
Experientia 29, 818 (1973a)
64. LAZAR, G.
The reticuloendothelial-blocking effect of rare earth metals in rat.
J. Reticuloendothel. Soc. 13, 231 (1973b)
65. LEHNINGER, A.L., CARAFOLI, E.
The interaction of La^{3+} with mitochondria in relation to respiration-coupled Ca^{2+} transport.
Arch. Biochem. Biophys. 143, 506 (1971)
66. LEVINSON, C., MIKITEN, T.M., SMITH, T.C.
Lanthanum induced alterations in cellular electrolytes and membrane potential in Ehrlich ascites tumor cells.
J. Cell. Physiol. 79, 299 (1972)
67. LEVINSON, C., SMITH, T.C., MIKITEN, T.M.
Lanthanum-induced alterations of cellular electrolytes in Ehrlich ascites tumor cells: A new view.
J. Cell. Physiol. 80, 149 (1972)

68. LOGAN, A.G., TENYI, I., PEART, W.S., BREATHNACH, A.S.,
MARTIN, B.G.H.
The effect of lanthanum on renin secretion and renal
vasoconstriction.
Proc. R. Soc. Lond. (Biol.) 195, 327 (1977)
69. MACHEN, T.E., ERLIJ, D., WOODING, F.B.P.
Permeable junctional complexes. The movement of lanthanum
across rabbit gallbladder and intestine.
J. Cell Biol. 54, 302 (1972)
70. MAGNUSSON, G.
The behaviour of certain lanthanons in rats.
Acta Pharmacol. Toxicol. 20, suppl. 3, 1 (1963)
71. MARTINEZ-PALOMO, A., BENITEZ, D., ALANIS, J.
Selective deposition of lanthanum in mammalian cardiac cell
membranes. Ultrastructural and electrophysiological evidence.
J. Cell Biol. 58, 1 (1973)
72. MASSE, R., SKUPINSKI, W., ZAGORCIC, A., ARNOUX, B., LAFUMA, J.
Das metabolische Verhalten eines inhalierten sauren $^{144}\text{CeCl}_3$ -
Aerosols bei der Ratte und der Einfluß der Alveolarmakrophagen.
Strahlenther. 143, 219 (1972)
73. MELA, L.
Inhibition and activation of calcium transport in mitochondria.
Effects of lanthanides and local anesthetic drugs.
Biochemistry 8, 2481 (1969)
74. MILLER, J.K., BYRNE, W.F.
Absorption, excretion and tissue distribution of orally and
intravenously administered radiocerium as affected by EDTA.
J. Dairy Sci. 53, 171 (1970)

75. MORALLEE, K.G., NIEBOER, E., ROSSOTTI, F.J.C., WILLIAMS, R.J.P.,
XAVIER, A.V.
The lanthanide cations as nuclear magnetic resonance probes
of biochemical systems.
Chem. Comm. 1970, 1132
76. NAPPEE, J., BOBRIE, J., LAMBARD, D.
Pneumoconiose au cerium.
Arch. Mal. Prof. 33, 13 (1972)
77. DELKERS, H.A.
Zur Wirkungsweise seltener Erden.
Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 194, 477 (1940)
78. RYBAC, B., JOFFRE, J., BOIVINET, L.
Biochimie analytique. Microdosage de lanthanides dans le
plasma sanguin.
C. R. Acad. Sci. Paris 270, 220 (1970)
79. SAGAN, C.E., LENGEMANN, F.W.
The retention and movement of cerium-141 in the gastrointestinal
tract of adult rats irradiated with 800 R and fed grain-based
or milk diets.
Rad. Res. 53, 480 (1973)
80. SALAS, M., TUCHWEBER, B.
Prevention by steroids of cerium hepatotoxicity.
Arch. Toxicol. 35, 115 (1976)
81. SAMUELS, L.D.
Skeletal scintigraphy in children.
Semin. Nucl. Med. 3, 89 (1973)

82. SANBORN, W.G., LANGER, G.A.
Specific uncoupling of excitation and contraction in
mammalian cardiac tissue by lanthanum.
J. Gen. Physiol. 56, 191 (1970)
83. SANNA, A., MASCIA, A., PANI, P., CONGIU, L.
Protection by cerium chloride on CCl_4 -induced hepatotoxicity.
Experientia 32, 91 (1976)
84. SCHATZKI, P.F.
The passage of radioactive lanthanum from the biliary to the
vascular system.
Z. Zellforsch. 119, 451 (1971)
85. SCHATZMANN, H.J., TSCHABOLD, M.
The lanthanides Ho^{3+} and Pr^{3+} as inhibitors of calcium
transport in human red cells.
Experientia 27, 59 (1971)
86. SCHEPERS, G.W.H., DELAHANT, A.B., REDLIN, A.J.
An experimental study of the effects of rare earths on
animal lungs.
A. M. A. Arch. Ind. Health 12, 297 (1955)
87. SCHURIG, R., OBERDISSE, E.
The influence of rare earths on hepatic gluconeogenesis.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 275, 419 (1972)
88. SELYE, H., SZABO, S., TUCHWEBER, B., LEFEBVRE, F.
Acute miliary necrosis resembling peliosis hepatis produced
by the combination of glucocorticoid and gadolinium chloride.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139, 887 (1972)

89. SHEA, S.M.

Lanthanum staining of the surface coat of cells. Its enhancement by the use of fixatives containing Alcian blue or acethylpyridinium chloride.

J. Cell Biol. 51, 611 (1971)

90. SMOLKA, G.E., BIRNBAUM, E.R., DARNALL, D.W.

Rare earth metal ions as substitutes for the calcium ion in bacillus subtilis alpha-amylase.

Biochemistry 10, 4556 (1971)

91. SNYDER, F., CRESS, E.A., KYKER, G.C.

Rare-earth fatty liver.

Nature 185, 480 (1960)

92. SNYDER, F., STEPHENS, N.

Plasma free fatty acids and the rare earth fatty liver.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 202 (1961)

93. SOULIER, J.P., WEILLAND, C.

Données nouvelles concernant l'action anticoagulante d'un sel de néodyme.

Rev. Hematol. 11, 265 (1956)

94. SPENCER, T., BYGRAVE, F.L.

The influence of lanthanum on calcium-stimulated ATP translocation in rat liver mitochondria.

FEBS Letters 26, 225 (1972)

95. TAKATA, K.

Effectiveness of DTPA for the removal of in vivo ¹⁴⁴Ce accompanied with different levels of carrier.

Health Phys. 23, 481 (1972)

96. TAKATA, M., PICKARD, W.F., LETTVIN, J.K., MOORE, J.W.
Ionic conductance change in lobster axon membrane when
lanthanum is substituted for calcium.
J. Gen. Physiol. 50, 461 (1966)
97. THIES, H.A., OPPELT, W., NODDACK, W., NODDACK, I.
Tierexperimentelle Untersuchungen des antikoagulierenden
Effekts 12 seltener Erdmetalle.
Med. Welt 16, 891 (1962)
98. THOMAS, R.L., SCOTT, J.K., CHIFFELLE, T.L.
Metabolism and toxicity of inhaled ¹⁴⁴Ce in rats.
Rad. Res. 49, 589 (1972)
99. TOPP, N.E.
Topics in inorganic and general chemistry.
Monograph 4: The chemistry of rare-earth elements.
Elsevier Publishing Co., Amsterdam, London, New York 1965
100. VINCKE, E.
Die blutgerinnungshemmende Wirkung der Seltene Erden.
Hoppe-Seyler Z. Physiol. Chem. 272, 65 (1941)
101. VINCKE, E.
Untersuchungen über Thromboseprophylaxe mit organischen
Salzen Seltener Erden. II. Mitteilung: Die thrombose-
verhütende Wirkung des Neodymnicotinats.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 204, 497 (1947)
102. VINCKE, E.
Thromboseprophylaxe mit Thrombolytika.
Therap. Gegenw. 99, 509 (1960)

103. VINCKE, E.

Die Wirkung Seltener Erden auf Fermente. 2. Mitteilung:
Die Wirkung des Neodyms auf einige Fermente des mensch-
lichen Serums.
Therap. Gegenw. 100, 605 (1961)

104. VINCKE, E., DELKERS, H.A.

Zur Pharmakologie der Seltenen Erden. I. Mitteilung:
Die Wirkung auf die Blutgerinnung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 187, 594 (1937)

105. WEISS, C.B.

Cellular pharmacology of lanthanum.
Ann. Rev. Pharmacol. 14, 343 (1974)

106. WILLIAMS, M.N.

Neodymium ion as probe of calcium ion binding site in
staphylococcus nuclease.
Fed. Proc. (Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.) 30, 1292 (1971)

Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt danke ich
sehr für die Überlassung des Themas, für die Korrektur
und freundliche Beratung.

Lebenslauf

Am 10. März 1950 wurde ich in Coburg geboren als Sohn des Verwaltungsangestellten Friedrich Mende und der Hausfrau Margarete Mende, geb. Konjack.

In Coburg besuchte ich nach meiner Volksschulzeit in der Heiligkreuzschule das Gymnasium Casimirianum, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1969/70 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen Medizin. Im Juli 1975 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Nach meiner Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Lichtenfels erhielt ich am 7. September 1976 die Approbation als Arzt. Seitdem war ich Assistenzarzt in der Kinderklinik des Landkrankenhauses Coburg. Zur Zeit leiste ich meinen Grundwehrdienst ab.

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197